

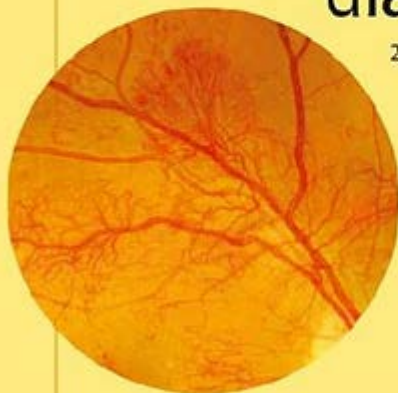


Pascale Massin, Ali Erginay

Avec la collaboration de Michel Paques et Amélie Lecleire-Collet

Rétinopathie diabétique

2^e édition



Préface du Pr Alain Gaudric

Rétinopathie diabétique

ATLAS

EN OPHTALMOLOGIE

Directeur de collection :
Pr Gilles Chaine, Hôpital Avicenne, Bobigny

Uvéite

par B. Bodaghi, P. LeHoang. 2009, 416 pages.

Dégénérescence maculaire liée à l'âge, 2^e édition,
par T. Desmettre, S.Y. Cohen. 2009, 244 pages.

**Strabologie : approches diagnostique
et thérapeutique, 2^e édition,**
par Marie-Andrée Espinasse-Berrod.
2008, 392 pages.

**La Réfraction de l'œil : du diagnostic
à l'équipement optique,**
par A. Roth, A. Gomez, A. Péchereau.
2007, 416 pages.

**OCT de la macula, tomographie en cohérence
optique,**
par A. Gaudric, B. Haouchine. 2007, 360 pages.

Les Pathologies du fond de l'œil,
par J.J. Kanski, S.A. Milewski, B.E. Damato,
V. Tanner. Coordination scientifique
de l'édition française de J. Bernard.
2006, 400 pages.

La Papille optique,
par A. Bron, J.-F. Rouland. 2006, 304 pages.

Atlas d'ophtalmologie clinique, 3^e édition,
par D.J. Spalton, R.A. Hitchings, P.A. Hunter.
Coordination de l'édition française de G. Chaine.

Traduit de l'anglais par O. Abitbol, N. Alfonsi,
G. Ducos, M.-H. Errera, L. Gheck, F. Mann, I.
de Monchy, C. Rohart, B. Sonigo. 2005, 736 pages.

Glaucome

par C. Schnyder, A. Mermoud. 2005, 464 pages.

**Diagnostic angiographique des maladies
rétiniennes,**
par S.Y. Cohen, G. Quentel. 2004, 2^e édition,
350 pages.

Les Greffes en ophtalmologie,
par V. Borderie. 2004, 310 pages.

Chirurgie des voies lacrymales,
par J. Olver. Traduit de l'anglais par D. Schapiro.
2003, 172 pages.

Le Lasik : de la théorie à la pratique,
par D. Gatinel, T. Hoang-Xuan. 2003, 416 pages.

Neuro-ophtalmologie,
par C. Vignal, D. Miléa. 2002, 360 pages.

Angiographie infrarouge au vert d'indocyanine,
par S.Y. Cohen, G. Quentel, I. Meunier. 2001,
250 pages.

La Cornée
par G. Renard, P. Dighiero, P. Ellies, T. Than
Trong. 2001, 236 pages.

Pascale Massin
Ali Erginay

Rétinopathie diabétique

2^e édition

Avec la collaboration de Michel Paques et Amélie Leclaire-Collet



© 2000, Éditions scientifiques et médicales Elsevier, SAS. Tous droits réservés.
© 2010, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.
62, rue Camille-Desmoulins, 92442 Issy-les-Moulineaux Cedex.

L'éditeur ne pourra être tenu pour responsable de tout incident ou accident, tant aux personnes qu'aux biens, qui pourrait résulter soit de sa négligence, soit de l'utilisation de tous produits, méthodes, instructions ou idées décrits dans la publication. En raison de l'évolution rapide de la science médicale, l'éditeur recommande qu'une vérification extérieure intervienne pour les diagnostics et la posologie.

Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés réservés pour tous pays. En application de la loi du 1^{er} juillet 1992, il est interdit de reproduire, même partiellement, la présente publication sans l'autorisation de l'éditeur ou du Centre français d'exploitation du droit de copie (20, rue des Grands-Augustins, 75006 Paris).
All rights reserved. No part of this publication may be translated, reproduced, stored in a retrieval system or transmitted in any form or by any other electronic means, mechanical, photocopying, recording or otherwise, without prior permission of the publisher.

Photocomposition : SPI Publisher Services, Pondichéry, Inde
Imprimé en Italie par Trento, 38100 Trento
Dépôt légal : mai 2010

ISBN : 978-2-294-61171-1

Liste des auteurs

Ali Erginay

Praticien hospitalier, hôpital Lariboisière, Assistance publique-Hôpitaux de Paris

Alain Gaudric

Professeur des universités, praticien hospitalier, chef du service d'ophtalmologie, hôpital Lariboisière, Assistance publique-Hôpitaux de Paris, Université Paris 7

Amélie Lecleire-Collet

Praticien hospitalier, hôpital Lariboisière, Assistance publique-Hôpitaux de Paris

Pascale Massin

Professeur des universités, praticien hospitalier, hôpital Lariboisière, Assistance publique-Hôpitaux de Paris-Université Paris 7

Michel Paques

Professeur des universités, praticien hospitalier, CHNO XV XX-Université Paris 6

Gabriel Coscas

Professeur des universités, praticien hospitalier, cabinet

Préface

La première édition de l'ouvrage *Rétinopathie diabétique* a été un grand succès car ce livre comblait un vide et présentait de façon didactique et imagée toutes les connaissances nécessaires au diagnostic de gravité et aux indications de traitement de cette maladie rétinienne de plus en plus fréquente. Neuf années ont passé qui permettent de mesurer à quel point les progrès ont été nombreux dans l'imagerie et le traitement des affections de la rétine. Une nouvelle édition était donc nécessaire, elle ne déçoit pas.

L'ouvrage a été entièrement révisé et mis à jour, des chapitres ont été ajoutés, de nouvelles collaborations ont été obtenues et l'iconographie largement refaite pour inclure le meilleur des nouvelles techniques.

Le chapitre «Épidémiologie» a été augmenté afin d'intégrer les données des grandes études de cohorte des dix dernières années et délivre ainsi au lecteur, de façon synthétique, de nombreuses données chiffrées sur l'incidence et la prévalence de la rétinopathie diabétique et de ses complications et sur ses relations avec l'hypertension artérielle et les autres atteintes de la maladie diabétique.

La physiopathogénie a été également étoffée à la lumière des travaux récents qui ont complexifié la nature des facteurs intervenant dans le déclenchement et l'aggravation de la rétinopathie diabétique. Ce chapitre rend accessible au non-spécialiste les mécanismes qui partant de l'hyperglycémie aboutissent à la rétinopathie et tente de restituer une vision globale d'une cascade d'événements qui impliquent non seulement les capillaires rétiniens mais aussi les cellules nerveuses et gliales de la rétine. De ce fait, les nouvelles pistes thérapeutiques sont mieux comprises.

La sémiologie de la rétinopathie diabétique reste un chapitre précieux et parfaitement bien illustré permettant à tout débutant de se familiariser sans ambiguïté avec les signes élémentaires de cette maladie de la rétine. L'OCT y joue évidemment un rôle grandissant, et tout spécialement les images obtenues en domaine spectral qui sont d'une grande finesse de détail.

Le chapitre sur les classifications de la rétinopathie diabétique rendra service à quiconque souhaite interpréter et comprendre les résultats des recherches cliniques sur les traitements de la rétinopathie et/ou de l'œdème maculaire diabétique. C'est aussi un chapitre utile pour la clinique quotidienne où l'on trouvera les classifications simplifiées qu'il est facile d'assimiler. Ces classifications servent de support à une activité qui a connu un développement considérable en France sous l'impulsion de Pascale Massin, avec le concours d'Ali Erginay, le télédepistage de la rétinopathie diabétique. Le lecteur comprendra qu'il s'agit d'une pratique qui a demandé une grande technicité pour fiabiliser le recueil des données, sécuriser leur transmission et leur stockage, et contrôler la qualité de la gradation de la sévérité de la rétinopathie par des lecteurs entraînés. Au total, le déploiement de projets de télédepistage doit améliorer le diagnostic et la prise en charge précoce de la rétinopathie diabétique.

La richesse des cas cliniques types était déjà un des points forts de l'édition précédente. Ce chapitre sort encore renforcé par la qualité des illustrations et le large éventail de cas exposés. En outre, nombreux sont les exemples de résultats thérapeutiques. La technologie de la chirurgie vitréo-rétinienne a considérablement progressé, rendant de moins en moins traumatisante la chirurgie et repoussant les limites de son efficacité.

Les médicaments de la rétine ont fait leur intrusion dans la rétinopathie diabétique avec les corticostéroïdes et les anti-VEGF délivrés par voie intra-vitréenne. D'autres essais thérapeutiques sont poursuivis, testant aussi bien des médicaments délivrés par voie générale que par voie intra-oculaire. Ces traitements s'utilisent aussi comme adjuvants de la chirurgie ou du laser. La photocoagulation au laser elle-même s'est renouvelée grâce à un saut technologique rendant plus rapide et moins douloureuse l'application de séries d'impacts. Tous ces progrès sont analysés et illustrés, jusqu'aux plus récents.

Il faut créditer Pascale Massin de son intérêt tenace et persévérant pour tous les aspects de la rétinopathie diabétique et de son intervention sur tous les aspects de la maladie, du dépistage aux cas chirurgicaux les plus sévères. Elle met aujourd'hui à la disposition du lecteur une réactualisation de ses connaissances et de sa grande expérience clinique, basée sur les soins quotidiens aux patients et sur son implication dans de nombreux projets de recherche clinique. Elle s'est attaché les brillantes collaborations de Michel Paques et d'Amélie Lecleire-Collet. Ali Erginay a joué un rôle irremplaçable dans la sélection des cas et de l'iconographie.

Cette nouvelle édition entièrement revue et augmentée, est le manuel indispensable pour tous les internes en ophtalmologie, mais aussi pour tous les ophtalmologistes qui sont amenés à examiner et suivre des patients diabétiques. Ils trouveront réponse à leurs interrogations, qu'elles soient du domaine simple de la gradation de la gravité de la rétinopathie diabétique ou qu'elles concernent les possibilités thérapeutiques les plus récentes. Nul doute qu'elle connaîtra comme la précédente un grand succès.

Alain Gaudric

Préface à la première édition

Parmi les maladies du fond de l'œil, la rétinopathie diabétique a véritablement une valeur d'exemple, par les multiples problèmes de diagnostic, de classification et de traitement qu'elle a posés, par les efforts de recherche dont elle a été l'objet et par les remarquables avancées thérapeutiques obtenues au cours des dernières décennies. L'ouvrage de Pascale Massin et de ses collaborateurs vient fort à propos en faire une remarquable mise au point avec une synthèse non seulement de toutes les grandes études internationales, mais aussi de tous les efforts développés par l'ophtalmologie française.

Pascale Massin a été une interne et une de mes collaboratrices brillante à la Clinique ophtalmologique universitaire de Créteil où elle nous a laissé de très sympathiques souvenirs, avant de rejoindre le Professeur Gaudric à l'hôpital Lariboisière où elle accueille et soigne, avec son sourire et sa gentillesse, tous les patients diabétiques. Elle nous fait part de toute l'expérience accumulée au cours des dernières années sur la rétinopathie diabétique et ses modalités thérapeutiques.

Considérée longtemps comme capricieuse et imprévisible, la rétinopathie diabétique a été mieux comprise sur le plan clinique grâce à l'avènement de l'angiographie à la fluorescéine et son traitement a été transformé par la photocoagulation au laser. Mais il a fallu encore de grandes études contrôlées internationales pour évaluer objectivement les résultats de ce traitement, pour établir l'importance du contrôle de la glycémie et analyser les différentes modalités évolutives au cours des tableaux si variés de la maladie diabétique en clinique humaine.

Grâce à tous les progrès, la néovascularisation et ses redoutables complications peuvent maintenant être combattues efficacement dans 95 % des cas. Même si l'œdème maculaire reste une complication pré-occupante, il devient possible de le traiter et de tenter de le prévenir, grâce à la prise en charge globale du malade diabétique, grâce au contrôle de la glycémie et au traitement de l'hypertension artérielle.

L'ouvrage de Pascale Massin décrit chacune de ces étapes d'une manière positive et très claire, l'ouvrage est particulièrement bien équilibré, évoquant d'une part les données épidémiologiques et toute la sémiologie de la rétinopathie diabétique dans ses formes débutantes et relativement simples avant d'en arriver, d'autre part, aux tableaux plus complexes des formes évoluées qui ont tant bénéficié des progrès de la thérapeutique.

La première partie de l'ouvrage servira de guide pour le dépistage et le suivi des formes débutantes et modérées. Un effort particulier a été effectué pour arriver à un consensus sur la classification de la rétinopathie diabétique, sur les modalités de son dépistage précoce et de sa prise en charge thérapeutique, sans perdre de vue la nécessité d'un coût économique minimal.

La deuxième partie met en évidence la possibilité de préserver au moins une fraction utile de vision grâce à la photocoagulation et grâce à la chirurgie rétinovitréenne dont les indications pour le traitement des formes les plus graves sont également détaillées.

Chacun des aspects est illustré d'une manière très précise et évocatrice grâce à la grande expérience de Pascale Massin, à la remarquable collection iconographique du service d'ophtalmologie de l'hôpital Lariboisière, et grâce aux patients efforts d'Ali Erginay.

Cet ouvrage constitue une base d'enseignement remarquable par la clarté de son texte parfaitement illustré par d'excellentes angiographies et grâce à une analyse critique et complète de la littérature. Il intéressera non seulement les ophtalmologistes et les diabétologues, mais aussi les généralistes et même les patients qui ont tant besoin d'explications et d'informations : chacun pourra y trouver de très nombreux renseignements sur cette affection si fréquente et dont il est maintenant possible d'éviter l'évolution vers la malvoyance.

Gabriel Coscas

Chapitre 1

Épidémiologie de la rétinopathie diabétique

Incidence et prévalence de la cécité liée à la rétinopathie diabétique

Épidémiologie de la rétinopathie diabétique

Épidémiologie de la maculopathie diabétique

Les principales données épidémiologiques concernant la rétinopathie diabétique proviennent d'études à base communautaire réalisées en Europe ou aux États-Unis, la plus importante d'entre elles étant la Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy ou WESDR, menée par Klein *et al.* dans la région du Wisconsin aux États-Unis [1, 6, 7, 14, 15, 27-29]. Mais ces données, même si elles restent importantes, sont maintenant anciennes et surestiment probablement les valeurs actuelles de prévalence et d'incidence de la rétinopathie diabétique et de ses complications.

Incidence et prévalence de la cécité liée à la rétinopathie diabétique

Dans la majorité des pays européens, on manque d'informations fiables sur la prévalence et l'incidence de la cécité du fait notamment de la fréquente absence de registre de cécité. Néanmoins, la plupart des études épidémiologiques citent la rétinopathie diabétique parmi les cinq premières causes de cécité avec la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA), le glaucome, la cataracte et la myopie dégénérative. La rétinopathie diabétique apparaît comme la première cause de cécité avant l'âge de 50 ans [1]. Aux États-Unis, elle est responsable d'environ 12 % des nouveaux cas de cécité annuels. Dans une étude récente, 3,8 % des patients diabétiques américains de plus de 20 ans présentaient une malvoyance contre 1,4 % dans une population non diabétique de même âge [2]. Il existe une différence selon l'origine ethnique des diabétiques : la rétinopathie diabétique est responsable de 5,4 % des cas de cécité et de 4,9 % des cas de malvoyance observés chez des adultes blancs américains de plus de 40 ans, contre 7,3 % et 14,5 % respectivement chez des sujets afro-américains, et 14,3 % et 13 % chez des sujets d'origine hispanique [3]. En Europe, dans une étude danoise, la rétinopathie diabétique était la cause de cécité chez près de 13 % des aveugles nouvellement enregistrés [4]. Globalement, on peut estimer qu'après 15 ans de diabète, 2 % des diabétiques sont aveugles et 10 % souffrent de malvoyance.

Les meilleures estimations de la prévalence de la cécité et de la rétinopathie diabétique proviennent d'études à base communautaire réalisées en Europe ou aux États-Unis, notamment de la Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy ou WESDR, menée par Klein *et al.*, enquête en population générale dans le Wisconsin

aux États-Unis [1]. Cette étude a retrouvé une prévalence de cécité liée à la rétinopathie diabétique de 3,6 % chez les diabétiques de type 1, et de 1,6 % chez les diabétiques de type 2. En Europe, l'Eurodiab Study, enquête épidémiologique multicentrique menée sur 3250 diabétiques de type 1 issus de 31 centres hospitaliers de diabétologie européens, a retrouvé une prévalence de cécité de 2,3 % [4]. En France, il n'y a pas de données épidémiologiques nationales sur la rétinopathie diabétique. Dans une étude menée sur 423 diabétiques de type 2 recrutés dans huit centres, Delcourt a retrouvé une prévalence de cécité de 1,2 % et de malvoyance de 7 %, la cataracte étant la principale cause de cécité [5].

L'incidence de la cécité et de la malvoyance chez les diabétiques a été étudiée dans la WESDR [6, 7] (Tab. 1.1) : l'incidence annuelle de cécité liée au diabète était de 3,3 pour 100 000 habitants. Dans une étude anglaise plus récente, 4,8 % des diabétiques de type 2 âgés de plus de 60 ans ont développé une cécité légale après un suivi médian de 6 ans [8]. La rétinopathie diabétique semble enfin plus grave chez les sujets afro-américains, avec dans une série récente de 483 diabétiques de type 1, une incidence à 6 ans de malvoyance égale à 13,5 % [9].

Des chiffres très différents de prévalence et d'incidence de la cécité liées au diabète sont retrouvés dans les pays qui ont un programme de dépistage. En effet, le dépistage systématique de la rétinopathie diabétique permet de réduire à quasiment zéro l'incidence annuelle de cécité [10, 11]. Il n'existe aucune étude française sur l'incidence annuelle de la cécité liée au diabète. Cependant, des études récentes réalisées par nos voisins européens, chez lesquels, comme chez nous, il n'existe pas de programme de dépistage systématique de la rétinopathie diabétique, montrent des taux d'incidence annuelle de la cécité liée à la rétinopathie diabétique encore élevés : 1,55 pour 100 000 habitants dans la région de Turin en Italie [12], 1,6 pour 100 000 habitants dans la région de Wurttemberg-Hohenzollern en Allemagne [13]. On peut donc estimer qu'en France, environ 1 000 personnes deviennent aveugles chaque année du fait d'une rétinopathie diabétique.

Épidémiologie de la rétinopathie diabétique

● Incidence et prévalence de la rétinopathie diabétique

La prévalence de la rétinopathie diabétique chez les sujets diabétiques de type 1 ou dont le diabète a été

Tableau 1.1
Incidence de la cécité et de la perte visuelle chez les diabétiques

	Incidence cumulée	Type 1		Type 2 IT*		Type 2 NIT**	
		Cécité	BAV***	Cécité	BAV***	Cécité	BAV***
Moss 1994	10 ans	1,8 %	9,4 %	4 %	37,2 %	4,8 %	23,9 %
Moss 1998	14 ans	2,4 %	14,2 %				
Agardh 1992	5 ans	0,5 %	1,7 %				
Henricsson 1996		0 %	1,7 %				

* IT : insulinotraités; ** NIT : non-insulinotraités; *** BAV : baisse visuelle (doublement de l'angle visuel).

diagnostiqué avant 30 ans varie de 47 à 75 % selon les études, et celle de la rétinopathie diabétique proliférante de 10 à 23 % [14-26]. Chez les diabétiques de type 2, traités par hypoglycémifiants oraux, la prévalence de la rétinopathie diabétique varie de 17 à 65 %, et celle de la rétinopathie diabétique proliférante de 1,4 à 8,8 %. Chez les diabétiques de type 2 traités par insuline, les prévalences de la rétinopathie diabétique et de la rétinopathie diabétique proliférante sont plus élevées et avoisinent les taux de prévalence observés chez les diabétiques de type 1. Les différences de prévalence entre les études sont dues d'une part à la méthode employée pour diagnostiquer la rétinopathie diabétique (l'ophtalmoscopie étant moins sensible que la méthode de référence qui est la photographie des sept champs du fond d'œil). D'autre part, certaines différences peuvent être dues à la date du diagnostic du diabète, notamment chez les diabétiques de type 2 ; ainsi, les prévalences les plus faibles sont observées dans les études de dépistage systématique du diabète chez des sujets asymptomatiques [16-18]. Enfin, les taux de prévalence de la rétinopathie diabétique ont décru du fait de la meilleure prise en charge du diabète et des facteurs de risques associés. Ainsi, Delcourt *et al.* ont repris les huit études de population sur la prévalence de la rétinopathie diabétique, menées dans les pays occidentaux, au cours des vingt dernières années, la rétinopathie diabétique étant diagnostiquée à partir de photographies du fond d'œil (Tab. 1.2). Les résultats de ces études sont concordants et Delcourt conclut à une prévalence actuelle de la rétinopathie diabétique de 28,7 %, une prévalence de la rétinopathie diabétique proliférante de 2,6 % et de l'œdème maculaire de 4,8 % [26]. Enfin, la prévalence de la rétinopathie diabétique

est plus élevée chez les Noirs, les Hispaniques, que chez les Caucasiens ou les Chinois [25].

L'incidence de la rétinopathie diabétique à 4 et 10 ans avait été donnée dans la Wisconsin Study [27-29]. Dans cette étude, l'incidence cumulée à 4 ans de la rétinopathie diabétique était de l'ordre de 60 % pour les diabétiques de type 1, et de 40 % pour les diabétiques de type 2 ; celle de la rétinopathie diabétique proliférante était respectivement de 10,5 % et 5 % pour les deux groupes de patients. Dans les études les plus récentes, portant sur des diabétiques dont le diabète a été diagnostiqué à la fin des années 1980, les taux d'incidence de la rétinopathie diabétique sont plus faibles. Ainsi, l'incidence de la rétinopathie diabétique a été évaluée dans trois études réalisées en population générale ; l'incidence cumulée à 5 ans de la rétinopathie diabétique était respectivement de 11 % (95 % CI : 3,8-18,1), de 22,2 % (95 % CI : 14,1-32,2) et de 13,9 % dans les études des Melbourne VIP [30], Blue Mountains Eye Study [31] et AusDiab Study [32]. Dans la Liverpool Diabetic Eye Study, qui a suivi une large cohorte de patients diabétiques dans le cadre d'un programme de dépistage systématique, l'incidence cumulée à 5 ans de formes sévères de rétinopathie diabétique menaçant la vision chez des patients sans rétinopathie diabétique initiale est de 3,9 %, tant chez les diabétiques de type 1 que de type 2 (Tab. 1.3) [33, 34]. Cela traduit encore l'effet de la meilleure prise en charge des diabétiques, et d'un traitement plus intensif du diabète, suite notamment aux résultats du DCCT [35]. Ainsi, dans l'étude suédoise (Diabetes Incidence Study in Sweden), l'incidence de la rétinopathie diabétique chez les diabétiques de type 1 à 10 ans est de 39 %, celle de la rétinopathie diabétique proliférante étant de 1,8 %

Tableau 1.2
Prévalence de la rétinopathie diabétique dans les études les plus récentes

Étude	Nombre de patients Type de diabète	Âge moyen (min-max ou $\pm$ ET)	Durée moyenne du diabète (min-max ou $\pm$ ET)	Prévalence de la rétinopathie diabétique		
				Toute rétinopathie diabétique	Rétinopathie diabétique proliférante	OM
Beaver Dam Eye Study, 1992 [18]	445 Type 2	NC ($\geq$ 43 ans)	NC	36,8 %	1,8 %	3,0 %
EDRS (Exeter Diabetic Retinopathy Screening Programme), 2002 [19]	775 Types 1 et 2	72,1 (15-100)	13,0 (1-79)	24,2 %	2,8 %	6,1 %
Blue Mountains Study, 1998 [20]	256 Types 1 et 2	NC ($\geq$ 49 ans)	À la découverte diabète : 15,4 %	32,4 %	1,6 %	4,3 %
VIP (Visual Impairment Project), 2000 [21]	234 Types 1 et 2	64,2 (45-91)	14,6 (0-44)	29,1 %	4,2 %	5,6 %
Arhus County, 2004 [22]	378 Type 2	65 $\pm$ 12	9 $\pm$ 8	31,5 %	2,9 %	5,3 %
Casteladaccia Eye Study, 2004 [23]	132 Types 1 et 2	$\geq$ 40 ans		34,1 %	4,5 %	7,6 %
AusDiab, Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle study, 2003 [24]	333	65 $\pm$ 11	7 (0-15)	21,9 %	2,1 %	3,3 %
MESA (Multi Ethnic Study of Atherosclerosis), 2006 [25]	153 (Caucasiens) Types 1 et 2	64,3 $\pm$ 9,5	8.5 $\pm$ 8	24,8 %	2,6 %	2,7 %
Delcourt, 2009 [26]				28,7 %	2,6 %	4,8 %

Tableau 1.3

Incidence à 1, 3 et 5 ans, d'une rétinopathie diabétique, d'une rétinopathie diabétique proliférante à haut risque et d'une maculopathie sévère menaçant la vision chez des patients n'ayant initialement pas de rétinopathie diabétique (Liverpool Diabetic Eye Study) [33, 34]

Type de diabète	Incidence	Rétinopathie diabétique	STDR*	STDM**
Type 1	1 an	7,8	0,3	0,3
	3 ans	23,2	1,3	1,3
	5 ans	36,8	3,9	3,2
Type 2	1 an	5,3	0,3	0,2
	3 ans	16,7	1,3	1,1
	5 ans	30,5	3,9	3,2

* STDR : sight-threatening diabetic retinopathy : « rétinopathie diabétique menaçant la vue » ; ** STDM : sight-threatening diabetic maculopathy : « maculopathie menaçant la vue ».

[36], et dans l'étude DIRECT qui a évalué l'effet du candesartan sur l'incidence de la rétinopathie diabétique chez les diabétiques de type 1, l'incidence de la rétinopathie diabétique à 4,7 ans a été de 31 % chez les patients sous placebo [37]. Enfin, Hovind a comparé l'incidence de la rétinopathie diabétique dans quatre groupes de diabétiques (majoritairement de type 1), suivis dans le même centre, classés selon la date de début du diabète [38]. Il apparaît clairement une réduction significative de l'incidence à 20 ans de la rétinopathie diabétique proliférante et de l'œdème maculaire dans le groupe de patients dont le diabète a débuté en 1979/1980 par rapport aux autres groupes ; ceci s'accompagne d'un contrôle glycémique significativement meilleur, mais aussi d'un meilleur contrôle tensionnel et d'un traitement hypotenseur débuté plus précocement (Fig. 1.1). Enfin, Delcourt *et al.* estiment, d'après les études les plus récentes, l'incidence annuelle de la rétinopathie diabétique comprise entre 2 et 6 % [26].

En ce qui concerne la progression de la rétinopathie diabétique avérée, les taux de progression sont variables selon les études. Si l'on se réfère aux groupes contrôles des études thérapeutiques récentes, ayant évalué

différents médicaments (étude DIRECT : candesartan et étude PKC-DRS : inhibiteurs de l'isoforme β de la protéine kinase C : ruboxistaurine [37, 39, 40]), le taux de progression de la rétinopathie diabétique a été évalué sur des photographies stéréoscopiques du fond d'œil selon la méthode de l'ETDRS. Le critère de progression habituellement utilisé est une progression de trois stades dans les deux yeux, ou de deux stades dans un seul œil, selon l'échelle de l'ETDRS. La progression a été de 36,5 % en 3 ans dans l'étude PKC-DRS, et de respectivement 13 et 19 % à 4,7 ans dans l'étude DIRECT pour les diabétiques de types 1 et 2. La plus faible progression dans l'étude DIRECT s'explique par une durée du diabète plus faible, et l'absence d'HTA à l'inclusion.

● Facteurs de risque identifiés

De nombreux facteurs de risque interviennent dans l'apparition et la progression de la rétinopathie diabétique. Les plus importants d'entre eux sont l'ancienneté du diabète et le mauvais équilibre glycémique [14, 15, 28, 29, 41]. Les études d'intervention du DCCT et de l'UKPDS ont maintenant clairement démontré le rôle bénéfique d'un bon équilibre de la glycémie sur l'incidence et la progression de la rétinopathie diabétique [42, 43].

Les données épidémiologiques ont suggéré un lien entre l'équilibre tensionnel et la rétinopathie diabétique [14, 29]. L'étude de l'UKPDS a montré qu'une baisse de 10 mmHg de la tension artérielle systolique chez les diabétiques de type 2 permettait de réduire l'incidence des complications microvasculaires de 37 %, de réduire la progression de la rétinopathie diabétique de 34 %, et de réduire la baisse visuelle à 9 ans de 47 % [44]. De plus, l'étude d'Hovind *et al.* semble montrer que la réduction de l'incidence de la rétinopathie diabétique à 10 ans était largement due à un meilleur contrôle tensionnel et à la prescription précoce d'un traitement anti-hypertenseur, notamment par IEC (inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine) [38].

De nombreuses études suggèrent une association entre la prévalence de la néphropathie et la rétinopathie diabétique. La présence d'une protéinurie ou d'une microalbuminurie serait un indice de risque de progression vers la rétinopathie diabétique proliférante chez les diabétiques à début précoce [45].

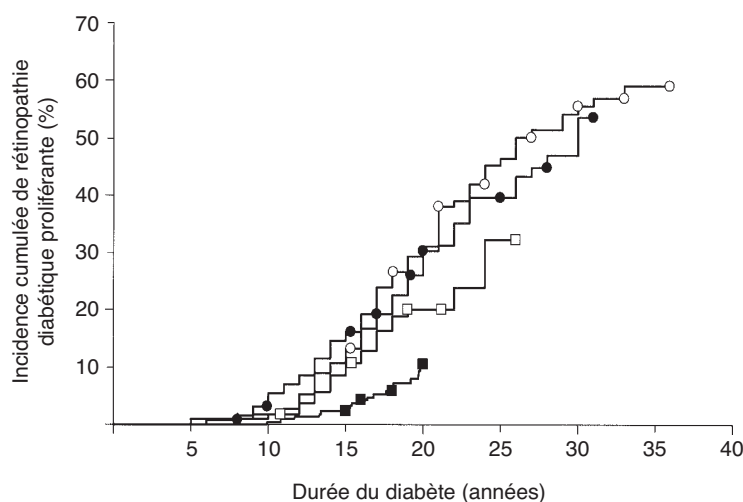


Fig. 1.1. Incidence cumulée de la rétinopathie diabétique proliférante chez 600 diabétiques de type 1, dont le diabète a débuté entre 1965 et 1969 ($n=113$, groupe A [○]), entre 1970 et 1974 ($n=130$, groupe B [●]), entre 1975 et 1979 ($n=113$, groupe C [□]), et entre 1979 et 1984 ($n=244$, groupe D [■]). $P < 0,001$, test de log-rank, données regroupées.

Plusieurs études ont rapporté un lien entre les taux sériques de lipides et la présence et la progression de la rétinopathie diabétique [41, 46-48]. Dans l'ETDRS, des taux élevés de triglycérides étaient associés à un risque accru de progression de la rétinopathie diabétique [49].

Un lien entre un indice de masse corporelle élevé et la progression de la rétinopathie diabétique a été souligné récemment dans plusieurs études, notamment chez les diabétiques de type 1 [36, 50]. Enfin, l'augmentation du tour de taille, marqueur de l'obésité et d'insulinorésistance a été retrouvée comme facteur de risque de progression de la rétinopathie diabétique [25, 41, 47].

La période post-pubertaire est une période à risque de progression de la rétinopathie diabétique. Il existe cependant une controverse sur le rôle des années pré-pubertaires sur la progression de la rétinopathie diabétique. La WESDR a suggéré que les années prépubertaires ne « comptaient pas » [28], alors que Porta suggère que le début du diabète avant l'âge de 12 ans serait un facteur indépendant de progression de la rétinopathie diabétique [41].

Épidémiologie de la maculopathie diabétique

La maculopathie diabétique, et en particulier l'œdème maculaire, est la principale cause de mauvaise vision chez les patients diabétiques. Elle atteint environ 10 % de la population diabétique [51]. Une étude plus récente, réalisée au Royaume-Uni, retrouve cependant une prévalence de l'œdème maculaire plus faible, inférieure à 7 % chez 775 patients diabétiques de type 2 [52]. Enfin, Delcourt *et al.*, à partir des études les plus récentes faites en population générale, ont évalué la prévalence de l'œdème maculaire à 4,8 % [26]. Cette dernière augmente avec la durée du diabète et la sévérité de la rétinopathie diabétique [51].

L'incidence de l'œdème maculaire a également été étudiée dans la WESDR [53, 54]. Les résultats de cette étude ont montré une incidence à 4 ans et à 10 ans plus élevée chez les diabétiques à début précoce (respectivement 8,2 % et 20 %) et chez les diabétiques à début tardif traités par insuline (respectivement 8,4 % et 26 %) que chez les patients traités par hypoglycémifiants oraux (2,9 % et 14 %). Récemment, Klein *et al.* ont rapporté l'incidence cumulée à 25 ans de l'œdème maculaire chez les diabétiques de type 1 ; elle est de 29 % pour l'œdème maculaire et de 17 % pour l'œdème maculaire cliniquement significatif [54]. Dans la Liverpool Diabetic Eye Study, l'incidence à 5 ans de l'œdème maculaire cliniquement significatif croît avec la sévérité initiale de la rétinopathie diabétique, passant de 3,2 % en l'absence de rétinopathie diabétique initiale, à près de 50 % en cas de rétinopathie diabétique non proliférante sévère initiale [33, 34].

L'hyperglycémie chronique semble jouer un rôle important dans la survenue de l'œdème maculaire [53, 55]. La WESDR a montré qu'un taux élevé de HbA_{1c} en début d'étude était un facteur prédictif fort et indépendant de l'incidence de l'œdème maculaire sur 10 ans [55]. Klein

et al. ont calculé qu'une diminution de 1 % du taux de HbA_{1c} sur 4 ans pourrait réduire de 25 % l'incidence à 10 ans de l'œdème maculaire chez les diabétiques à début précoce. Le DCCT semble confirmer ces résultats chez les diabétiques de type 1 : l'incidence de l'œdème maculaire a été réduite de 23 % chez les patients traités par un traitement intensif par rapport aux patients traités conventionnellement (groupe d'intervention secondaire) [42].

Le lien entre hypertension artérielle, insuffisance rénale et œdème maculaire n'est pas clair. Dans le rapport XV de la WESDR, l'hypertension artérielle diastolique a été identifiée comme un facteur de risque de survenue d'un œdème maculaire à 10 ans chez les diabétiques à début tardif mais pas chez les diabétiques à début précoce [55]. Mais l'UKPDS Study a montré qu'une équilibration stricte de la tension artérielle permettait de réduire le taux de baisse visuelle à 9 ans de 47 %, essentiellement en diminuant l'incidence de l'œdème maculaire [44].

Notons également qu'un lien entre hypercholestérolémie totale et sévérité des exsudats lipidiques maculaires a été souligné dans deux études [46, 48]. Dans la WESDR Study, un taux élevé de cholestérol total était associé à une plus forte prévalence d'exsudats rétinien chez les diabétiques de types 1 et 2, et dans l'ETDRS des taux élevés de lipides sériques (triglycérides, LDL, et VLDL) étaient associés à un risque plus élevé de développer des exsudats maculaires.

Références

Incidence et prévalence de la cécité liée à la rétinopathie diabétique

- [1] Klein R, Klein BE, Moss SE. Visual impairment in diabetes. *Ophthalmology* 1984; 91 : 1-9.
- [2] Zhang X, Gregg EW, Cheng YJ, Thompson TJ, Geiss LS, Duenas MR, Saaddine JB. Diabetes mellitus and visual impairment : national health and nutrition examination survey, 1999-2004. *Arch Ophthalmol*. 2008 Oct; 126(10) : 1421-7.
- [3] The Eye Diseases Prevalence Research Group. Causes and Prevalence of Visual Impairment among Adults in the United States. *Arch Ophthalmol* 2004; 122 : 477-485.
- [4] Sjolie AK, Stephenson J, Aldington S, *et al.* Retinopathy and vision loss in insulin-dependent diabetes in Europe. The EURODIAB IDDM Complications Study. *Ophthalmology* 1997; 104 : 252-260.
- [5] Delcourt C, Villatte-Cathelineau B, Vauzelle-Kervroedan F, Cathelineau G, Papoz L. Visual impairment in type 2 diabetic patients. A multicentre study in France. CODIAB-INSERM-ZENeca Pharma Study Group. *Acta Ophthalmol Scand* 1995; 73 : 293-298.
- [6] Moss SE, Klein R, Klein BE. Ten-year incidence of visual loss in a diabetic population. *Ophthalmology* 1994; 101 : 1061-1070.
- [7] Moss SE, Klein R, Klein BE. The 14-year incidence of visual loss in a diabetic population. *Ophthalmology* 1998; 105 : 998-1003.
- [8] Cohen DL, Neil HA, Thorogood M, Mann JI. A population-based study of the incidence of complications associated with type 2 diabetes in the elderly. *Diabet Med* 1991; 8 : 928-933.
- [9] Roy MS, Skurnick J. Six-Year Incidence of Visual Loss in African Americans With Type 1 Diabetes Mellitus. *The New Jersey 725. Arch Ophthalmol* 2007; 125 : 1061-1067.
- [10] Agardh E, Agardh CD, Hansson-Lundblad C. The five-year incidence of blindness after introducing a screening programme for early detection of treatable diabetic retinopathy. *Diabet Med* 1993; 10 : 555-559.
- [11] Henricsson M, Tyrberg M, Heijl A, Janzon L. Incidence of blindness and visual impairment in diabetic patients participating in an ophthalmological control and screening programme. *Acta Ophthalmol Scand* 1996; 74 : 533-538.
- [12] Porta M, Tomalino MG, Santoro F, *et al.* Diabetic retinopathy as a cause of blindness in the province of Turin, north-west Italy, in 1967-1991. *Diabet Med* 1995; 12 : 355-361.
- [13] Trautner C, Icks A, Haastert B, Plum F, Berger M. Incidence of blindness in relation to diabetes. A population-based study. *Diabetes Care* 1997; 20 : 1147-1153.

Épidémiologie de la rétinopathie diabétique

- [14] Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years. *Arch Ophthalmol* 1984; 102 : 527-532.
- [15] Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol* 1984; 102 : 520-526.
- [16] Kohner EM, Aldington SJ, Stratton IM, *et al.* United Kingdom Prospective Diabetes Study, 30 : Diabetic retinopathy at diagnosis of non-insulin-dependent diabetes mellitus and associated risk factors. *Arch Ophthalmol* 1998; 116 : 297-303.
- [17] Younis N, Broadbent DM, Harding SP, Vora JR. Prevalence of diabetic eye disease in patients entering a systematic primary care-based eye screening programme. *Diabet Med* 2002; 19 : 1014-1021.
- [18] Klein R, Klein BE, Moss SE, Linton KL. The Beaver Dam Eye Study. Retinopathy in adults with newly discovered and previously diagnosed diabetes mellitus. *Ophthalmology* 1992; 99 : 58-62.
- [19] Ling R, Ramsewak V, Taylor D, Jacob J. Longitudinal study of a cohort of people with diabetes screened by the Exeter Diabetic Retinopathy Screening Programme. *Eye* 2002; 16 : 140-145.
- [20] Mitchell P, Smith W, Wang JJ, Attebo K. Prevalence of diabetic retinopathy in an older community. The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 1998; 105 : 406-411.
- [21] McKay R, McCarty CA, Taylor HR. Diabetic retinopathy in Victoria, Australia : the Visual Impairment Project. *Br J Ophthalmol* 2000; 84 : 865-870.
- [22] Hove MN, Kristensen JK, Lauritzen T, Bek T. The prevalence of retinopathy in an unselected population of type 2 diabetes patients from Arhus County, Denmark. *Acta Ophthalmol Scand* 2004; 82 : 443-448.
- [23] Giuffrè G, Lodato G, Dardanoni G. Prevalence and risk factors of diabetic retinopathy in adult and elderly subjects : the Casteldaccia Eye Study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2004; 242 : 535-540.
- [24] Tapp RJ, Shaw JE, Harper CA, deCourten MP, Balkau B, McCarty DJ, *et al.* The prevalence of and factors associated with diabetic retinopathy in the Australian population. *Diabetes Care* 2003; 26 : 1731-1737.
- [25] Wong TY, Klein R, Islam FM, Cotch MF, Folsom AR, Klein BE *et al.* Diabetic retinopathy in a multi-ethnic cohort in the United States. *Am J Ophthalmol* 2006; 141 : 446-455.
- [26] Delcourt C, Massin P, Rosilio M. Epidemiology of diabetic retinopathy-Contrast between the expected prevalence and the frequency of reported cases in the French population. *Diabetes Metab* 2009; 35 : 431-438.
- [27] Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin Epidemiologic Study of diabetic retinopathy. XIV. Ten-year incidence and progression of diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1994; 112 : 1217-1228.
- [28] Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. IX. Four-year incidence and progression of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol* 1989; 107 : 237-243.
- [29] Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. X. Four-year incidence and progression of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 years or more. *Arch Ophthalmol* 1989; 107 : 244-249.
- [30] McCarty DJ, Fu CL, Harper CA, Taylor HR, McCarty CA. Five-year incidence of diabetic retinopathy in the Melbourne Visual Impairment Project. *Clin Exp Ophthalmol* 2003; 3 : 397-402.
- [31] Cikamatana L, Mitchell P, Rochtchina E, Foran S, Wang JJ. Five-year incidence and progression of diabetic retinopathy in a defined older population : the Blue Mountains Eye Study. *Eye* 2007; 21 : 465-471.
- [32] Tapp RJ, Tikellis G, Wong TY, Harper CA, Zimmet PZ, Shaw JE, Australian Diabetes Obesity and Lifestyle Study Group. Longitudinal association of glucose metabolism with retinopathy : results from the Australian Diabetes Obesity and Lifestyle (AusDiab) study. *Diabetes Care* 2008 Jul; 31(7) : 1349-54. Epub 2008 Apr 14.
- [33] Younis N, Broadbent DM, Harding SP, Vora JP. Incidence of sight-threatening retinopathy in Type 1 diabetes in a systematic screening programme. *Diabet Med* 2003; 20 : 758-765.
- [34] Younis N, Broadbent DM, Vora JP, Harding SP. Incidence of sight-threatening retinopathy in patients with type 2 diabetes in the Liverpool Diabetic Eye Study : a cohort study. *Lancet* 2003; 361 : 195-200.
- [35] Effect of intensive therapy on the microvascular complications of type 1 diabetes mellitus. *Jama* 2002; 287 : 2563-2569.
- [36] Henricsson M, Nystrom L, Blohme G, *et al.* The incidence of retinopathy 10 years after diagnosis in young adult people with diabetes : results from the nationwide population-based Diabetes Incidence Study in Sweden (DISS). *Diabetes Care* 2003; 26 : 349-354.
- [37] Chaturvedi N, Porta M, Klein R, Orchard T, Fuller J, Parving HH, Bilous R, Sjölie AK; DIRECT Programme Study Group. Effect of candesartan on prevention (DIRECT-Prevent 1) and progression (DIRECT-Protect 1) of retinopathy in type 1 diabetes : randomised, placebo-controlled trials. *Lancet* 2008 Oct 18; 372(9647) : 1394-402. Epub 2008 Sep 25.
- [38] Hovind P, Tarnow L, Rossing K, *et al.* Decreasing incidence of severe diabetic microangiopathy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26 : 1258-1264.
- [39] Sjölie AK, Klein R, Porta M, Orchard T, Fuller J, Parving HH, Bilous R, Chaturvedi N; DIRECT Programme Study Group. Effect of candesartan on progression and regression of retinopathy in type 2 diabetes (DIRECT-Protect 2) : a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2008 Oct 18; 372(9647) : 1385-93.
- [40] PKC-DRS2 Group. Effect of ruboxistaurin on visual loss in patients with diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 2006; 113 : 2221-2230.
- [41] Porta M, Sjölie AK, Chaturvedi N, *et al.* Risk factors for progression to proliferative diabetic retinopathy in the EURODIAB Prospective Complications Study. *Diabetologia* 2001; 44 : 2203-2209.
- [42] The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993; 329 : 977-986.
- [43] Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352 : 837-853.
- [44] Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes : UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *Bmj* 1998; 317 : 703-713.
- [45] Cruickshanks KJ, Ritter LL, Klein R, Moss SE. The association of microalbuminuria with diabetic retinopathy. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *Ophthalmology* 1993; 100 : 862-867.
- [46] Klein BE, Moss SE, Klein R, Surawicz TS. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XIII. Relationship of serum cholesterol to retinopathy and harétinopathie diabétique exudate. *Ophthalmology* 1991; 98 : 1261-1265.
- [47] Chaturvedi N, Sjölie AK, Porta M, *et al.* Markers of insulin resistance are strong risk factors for retinopathy incidence in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24 : 284-289.
- [48] Chew EY, Klein ML, Ferris FL, 3rd, *et al.* Association of elevated serum lipid levels with retinal hard exudate in diabetic retinopathy. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) Report 22. *Arch Ophthalmol* 1996; 114 : 1079-1084.
- [49] Davis MD, Fisher MR, Gangnon RE, *et al.* Risk factors for high-risk proliferative diabetic retinopathy and severe visual loss : Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report #18. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998; 39 : 233-252.
- [50] Zhang L, Krzentowski G, Albert A, Lefebvre PJ. Risk of developing retinopathy in Diabetes Control and Complications Trial type 1 diabetic patients with good or poor metabolic control. *Diabetes Care* 2001; 24 : 1275-1279.

Épidémiologie de la maculopathie diabétique

- [51] Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. IV. Diabetic macular edema. *Ophthalmology* 1984; 91 : 1464-1474.
- [52] Broadbent DM, Scott JA, Vora JP, Harding SP. Prevalence of diabetic eye disease in an inner city population : the Liverpool Diabetic Eye Study. *Eye* 1999; 13 (Pt 2) : 160-165.
- [53] Klein R, Moss SE, Klein BE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. XI. The incidence of macular edema. *Ophthalmology* 1989; 96 : 1501-1510.
- [54] Klein R, Knudtson MD, Lee KE, Gangnon R, Klein BE. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy XXIII : the twenty-five-year incidence of macular edema in persons with type 1 diabetes. *Ophthalmology* 2009 Mar; 116(3) : 497-503. Epub 2009 Jan 22.
- [55] Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XV. The long-term incidence of macular edema. *Ophthalmology* 1995; 102 : 7-16.

Chapitre 2

Éléments de physiopathogénie de la rétinopathie diabétique

Introduction

Anomalies biochimiques

Circulation rétinienne et rétinopathie diabétique

Lésions histologiques initiales

Rupture de la barrière hématorétinienne

Néovascularisation

Introduction

La pathogénie de la rétinopathie diabétique est complexe. Elle est secondaire à une anomalie biochimique bien définie, l'élévation du glucose sanguin dans le sang, mais les conséquences de celle-ci sur la rétine sont complexes. L'excès chronique de glucose a des effets de nature variée, intriqués les uns aux autres et dont l'enchaînement est mal connu. Les lésions cliniquement observables sont l'aboutissement de nombreux phénomènes imbriqués.

Les principaux mécanismes biochimiques impliqués dans la pathogénie de la rétinopathie diabétique sont l'accumulation de sorbitol et de produits avancés de la glycation, l'activation de la protéine kinase C, le stress oxydatif, l'activation du système rénine angiotensine, l'inflammation, et la production de facteurs de croissance (Fig. 2.1).

Anomalies biochimiques

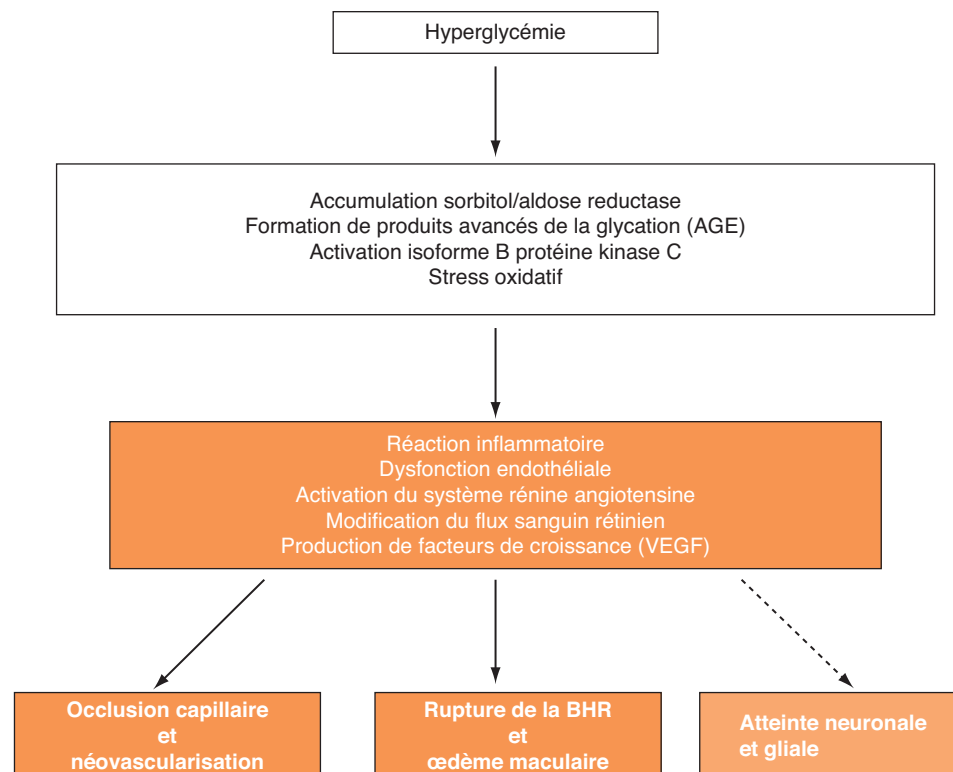
● Voie de l'aldose réductase (voie dite des polyols)

Historiquement, il s'agit de la première hypothèse avancée pour tenter de comprendre comment l'hyperglycémie lèse la rétine. Cette hypothèse faisait suite à la découverte du rôle de cette enzyme dans la cataracte diabétique [1]. Cette voie de métabolisation du glucose comprend une première étape : la réduction du glucose en sorbitol par l'aldose réductase à l'aide du NADPH.

Puis une deuxième étape transforme le sorbitol en fructose par la sorbitol déshydrogénase. Il s'agit d'une voie de métabolisation peu active lorsque la glycémie est normale.

En revanche, en présence d'une hyperglycémie, cette voie s'active de façon exponentielle, et de grandes quantités de sorbitol peuvent ainsi être synthétisées [2]. Le sorbitol formé à l'intérieur des cellules ne pouvant franchir les membranes cellulaires, il s'accumule dans la cellule à des concentrations de plus en plus délétères. Il en résulte une accumulation de sorbitol intracellulaire, une diminution du myo-inositol, et une altération du fonctionnement de la pompe NA/K ATPase.

Plusieurs molécules ayant la propriété d'inhiber la sorbitol déshydrogénase sont disponibles. Celles-ci inhibent efficacement le développement de la cataracte diabétique expérimentale, démontrant ainsi le rôle de la voie des polyols dans la cataracte diabétique expérimentale. Ces inhibiteurs préviennent aussi en partie les lésions de la rétinopathie diabétique expérimentale [3]. L'extrapolation à l'homme des résultats obtenus chez l'animal est cependant délicate, car si les rats ont de grandes quantités d'aldose réductase dans les cellules de leur cristallin et de leur rétine, et donc de grandes capacités de synthèse d'aldose réductase, cela n'est pas vrai pour l'espèce humaine. Il n'est donc pas certain que l'inhibition de l'aldose réductase ait une quelconque influence sur la rétinopathie diabétique humaine. Et de fait, les études en clinique humaine ont donné des résultats plutôt décevants [4]. Les promoteurs de cette famille de molécules arguent du fait que la mauvaise biodisponibilité des molécules étudiées pourrait expliquer leur relatif échec en traitement de la rétinopathie diabétique, bien qu'elles soient efficaces sur la neuropathie [5].



► **Fig. 2.1.** Différents mécanismes impliqués dans la pathogénie de la rétinopathie diabétique (BHR : barrière hémato-rétinienne).

● Glycation non-enzymatique des protéines

La glycation est la liaison d'une molécule de glucose sur une protéine, sans l'intermédiaire d'une enzyme. Cette liaison est suivie d'une succession de transformations biochimiques complexes. Aux stades évolués, on parle de produits avancés de la glycation (AGE : *advanced glycosylation end products*). Il s'agit d'une vaste famille de molécules, la plus connue étant l'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}). Le phénomène de la glycation se produit de manière physiologique lors du vieillissement, mais est très accentué lors du diabète.

La présence des AGE induit toute une série de perturbations métaboliques. Les principales seraient un ralentissement du renouvellement des protéines (*turn-over*), en raison d'une moindre sensibilité aux enzymes de dégradation. L'accumulation des protéines glyquées pourrait expliquer l'épaississement des membranes basales. Par ailleurs, il se produit une rigidification des tissus par création de liaisons croisées entre protéines (*cross-links*). De plus, il semble que l'augmentation du flux de glucose dans la voie de l'hexosamine, aboutisse également à la formation des AGE [1]. L'aminoguanidine, inhibiteur de la glycation des protéines, s'est montré efficace chez l'animal pour prévenir la survenue des complications microvasculaires [6]. Chez l'homme, elle réduit la progression de la rétinopathie diabétique, mais entraîne une anémie [7].

● Activation de la protéine kinase C (PKC)

La PKC semble jouer un rôle majeur dans la pathogénie des complications microvasculaires du diabète. C'est une très large famille d'enzymes, mais c'est l'isoforme β qui semble la plus impliquée. L'hyperglycémie chronique entraîne une augmentation des taux cellulaires de diacylglycerol, qui active à son tour la PKC, notamment les isoformes β . L'activation des PKC provoque une augmentation de l'expression des protéines de la matrice extra-cellulaire et de substances vasoactives, telles que l'endothéline. Cela aurait pour conséquence l'épaississement des membranes basales, une modification de

la perméabilité vasculaire et du flux sanguin rétinien [8, 9]. De plus, la PKC β est un composant de la cascade de transmission intracellulaire du VEGF [10]. Des essais cliniques évaluant l'effet d'un inhibiteur de la PKC β ont montré des résultats encourageants, notamment sur l'œdème maculaire.

● Stress oxydatif

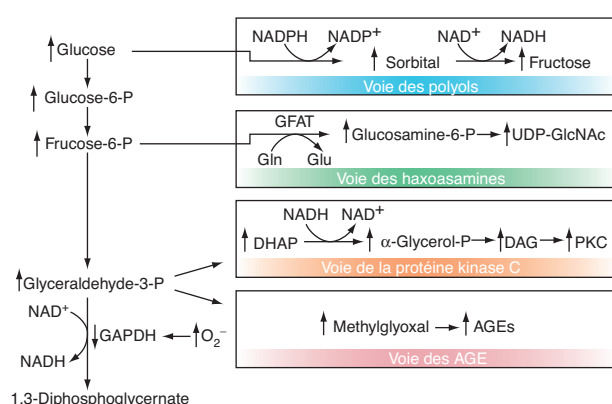
La synthèse d'espèces réactives de l'oxygène par les mitochondries est stimulée par l'hyperglycémie. Ces espèces réactives de l'oxygène sont principalement l'anion superoxyde qui est une molécule d'oxygène possédant un électron « en trop », et donc très susceptible de se lier chimiquement à des molécules « demandeuses d'électrons ». Ces espèces réactives de l'oxygène ont des effets considérés comme délétères pour les cellules, aboutissant à ce que l'on appelle le stress oxydatif. Dans le cas du diabète, il a été montré que les espèces réactives de l'oxygène induisent non seulement des lésions directement liées à leurs propriétés chimiques, mais également par le biais de la modulation de certaines activités enzymatiques. C'est le cas en particulier de l'enzyme appelée glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase (GADPH), qui est inhibée par les espèces réactives de l'oxygène via l'activation de la poly(ADP-ribose) polymérase (PARP). Cette inhibition entraîne le ralentissement de la voie normale de la glycolyse, et ainsi l'accumulation en amont des différents sous-produits de la glycolyse. C'est précisément cette accumulation de sous-produits qui activerait les différentes voies sus-citées [11]. Le stress oxydatif apparaît donc de plus en plus comme le principal facteur causal, directement ou indirectement, des complications du diabète (Fig. 2.2). Un véritable cercle vicieux apparaît donc, l'augmentation de la concentration de glucose participant à l'inhibition de sa propre métabolisation. La rétinopathie diabétique pourrait être due à une déviation métabolique généralisée du glucose.

● Activation du système rénine-angiotensine

Il existe de nombreux arguments en faveur de l'implication du système rénine-angiotensine (SRA) dans la pathogénie de la rétinopathie diabétique. Tous les composants du système rénine-angiotensine, y compris des récepteurs de l'angiotensine 1 et 2, ont été retrouvés au niveau oculaire chez les rongeurs et les humains, et ils sont surexprimés en cas de diabète [12, 13]. L'angiotensine II (ATII) potentialise l'activité angiogénique du VEGF dans les cellules endothéliales des capillaires rétiens [14]. Moravski *et al.* ont montré que l'administration d'un inhibiteur du SRA ou d'un bloqueur des récepteurs de l'ATII peut prévenir le développement d'une néovascularisation dans le modèle de néovascularisation du souriceau nouveau-né [15]. C'est pourquoi des inhibiteurs du système rénine-angiotensine ont été testés en prévention primaire et secondaire de la rétinopathie diabétique (cf. chapitre 7).

● Réaction inflammatoire

Il semble de plus en plus probable qu'une inflammation de bas grade et le dysfonctionnement endothélial jouent un rôle dans les stades précoces de la rétinopathie diabétique [16]. Il a été montré que, peu de temps



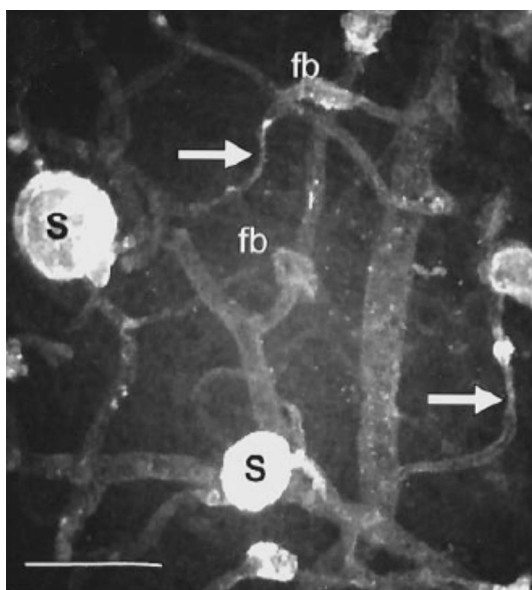
► **Fig. 2.2.** Mécanismes possibles par lesquels le stress oxydatif active les voies métaboliques conduisant à la rétinopathie diabétique.

La production excessive d'anions superoxydes inhibe l'enzyme glycolytique GADPH, ce qui bloque le métabolisme normal du glucose. Les sous-produits en amont sont alors déviés vers des voies accessoires. Ceci résulte en une accumulation de diacylglycérol (DAG), de polyols, d'AGE et d'hexosamines, contribuant chacun à aggraver les lésions endothéliales, en plus du stress oxydatif lui-même (d'après Brownlee, *Nature*, 2001, 414 : 813–820).

après le début d'un diabète expérimental, les leucocytes adhèrent anormalement à la paroi vasculaire rétinienne, et migrent dans le tissu rétinien [17]. Il en résulte une rupture précoce de la barrière hémato-rétinienne, une non-perfusion vasculaire, et la mort des cellules endothéliales [17, 18]. La leucostase dans les capillaires rétiens pourrait être la cause de leur obstruction [18]. Le stimulus initial de l'adhésion des leucocytes à la paroi pourrait être l'état inflammatoire chronique induit, entre autres, par les AGE. La protéine *integrin cellular adhesion molecule* (ICAM-1) joue un rôle important dans cette adhésion leucocytaire à l'endothélium [19]. L'expression de l'ICAM-1 est augmentée précocement dans la rétinopathie diabétique et a été associée à une augmentation du TNF- β , une leucostase, et à la mort des cellules endothéliales [20]. Chez l'homme, le taux des molécules d'adhésion circulantes, provenant des leucocytes activés et de l'endothélium, est élevé chez des patients présentant une aggravation de la rétinopathie diabétique [21].

● Augmentation du VEGF intrarétinien

Il a été montré que l'injection d'un facteur de croissance, le *vascular endothelial growth factor* (VEGF), dans le vitré, peut induire chez l'animal des lésions ressemblant de près à une rétinopathie diabétique débutante. Inversement, les taux rétiens de VEGF sont augmentés précocement au cours du diabète, bien avant l'apparition de la néovascularisation [22]. De plus, le VEGF peut induire une hyperperméabilité capillaire [23]. Enfin, il augmente l'adhésion des leucocytes à l'endothélium rétinien. Il est donc possible que le VEGF puisse participer aux lésions des stades initiaux de la rétinopathie diabétique, en plus de son rôle bien établi dans la néovascularisation. Ceci est cohérent avec la mise en évidence d'une ischémie chronique à bas bruit.



► **Fig. 2.3.** Microphotographie d'une rétine de patient atteint de rétinopathie diabétique (immunomarquage du facteur Von Willebrand).

Les microanévrismes (S) (barre, 100 μ m) de tailles et de formes variées, sont associés à des dilatations capillaires focales (fb) et à des rétrécissements capillaires (flèches) (Moore et coll., J anat, 1998; 194 : 89-100).

Circulation rétinienne et rétinopathie diabétique

Chez les diabétiques, même sans rétinopathie, l'ensemble de l'arbre vasculaire présente un diamètre supérieur à la normale, surtout les veines, ce qui est bien mis en évidence par des mesures précises des diamètres vasculaires sur des photographies du fond d'œil [24]. Cette dilatation capillaire est également visible sur les angiographies par une « trop bonne visibilité » de la maille capillaire périfovéolaire, témoin de la dilatation des capillaires périfovéolaires. Ceci est aussi mis en évidence par la moindre réponse vasodilatatrice lors de la stimulation lumineuse intermittente [25, 26]. La dilatation capillaire pourrait être une réponse à un état d'ischémie chronique, et/ou témoigner d'une altération de la régulation du flux sanguin. Ceci est à rapprocher de la moindre tolérance des diabétiques à l'hypertension artérielle, qui pourrait se comprendre comme une moins bonne « autoprotection » de la rétine.

Malgré cette vasodilatation, le flux sanguin semble globalement diminuer aux stades initiaux de la rétinopathie diabétique [27-29]. La cause de cette diminution du flux sanguin est incertaine. Elle pourrait être liée à la leucostase qui réalise une augmentation des résistances à l'écoulement du flux sanguin. Cette hypoperfusion pourrait ainsi encore aggraver l'ischémie [30]. Néanmoins, aux stades plus évolués de rétinopathie diabétique, la tendance s'inverse et une augmentation du flux sanguin rétinien est observée [31].

Lésions histologiques initiales

La rétinopathie diabétique est classiquement considérée comme une pathologie de la microvascularisation rétinienne. Cependant, de plus en plus d'observations suggèrent qu'une atteinte des cellules gliales ou neuronales de la rétine pourrait précéder l'atteinte microvasculaire. En effet, des altérations fonctionnelles comme des troubles de la vision des couleurs, de la sensibilité au contraste ou des anomalies de l'électrorétinogramme ont été rapportées chez l'homme bien avant l'apparition d'anomalies cliniques rétiennes [32]. Une augmentation de l'apoptose des neurones rétiens ainsi qu'une altération morphologique des cellules gliales ont été observées après un mois de diabète chez le rat diabétique [33].

Au niveau des capillaires rétiens, la lésion initiale de la rétinopathie diabétique est l'épaississement de la membrane basale. Cet épaississement empêche l'interaction de contact entre cellule endothéliale et péricyte, pouvant conduire à une prolifération localisée de la cellule endothéliale habituellement inhibée par le péricyte. S'y associe une diminution du nombre des péricytes et des cellules endothéliales. Il en résulte une dilatation capillaire, la formation de microanévrismes, et une occlusion des capillaires rétiens. Les préparations histologiques de capillaires rétiens diabétiques après digestion trypsique ont montré la coexistence de capillaires acellulaires, constitués de tubes de membrane basale vide,

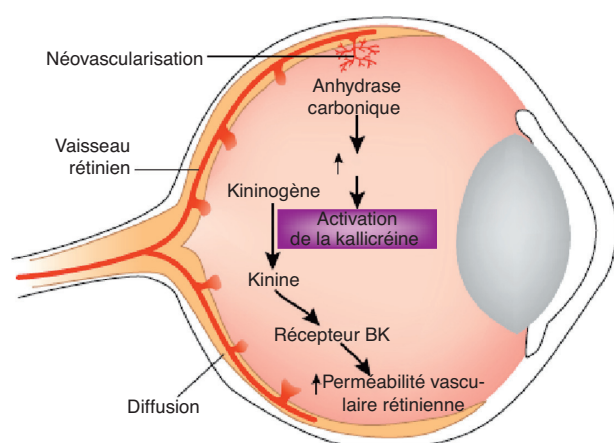
coexistant avec des capillaires hypercellulaires dilatés ; la confrontation des préparations histologiques et de l'angiographie a montré que les capillaires acellulaires correspondent aux capillaires occlus, alors que les capillaires hypercellulaires sont perfusés, et probablement à l'origine des microanévrismes (Fig. 2.3).

Le mécanisme exact de l'occlusion vasculaire reste débattu. Celle-ci pourrait être secondaire aux anomalies de la paroi du capillaire (épaississement de la membrane basale, disparition des péricytes, modification des cellules endothéliales), le rétrécissement du diamètre du capillaire entraînant une obstruction fonctionnelle, ou encore aux anomalies du contenu sanguin qui favoriseraient la thrombose : agrégation érythrocytaire anormale, taux de plasminogène plasmatique élevé, augmentation de l'adhésivité et de l'agrégation plaquettaire, ou encore adhérence anormale des leucocytes à la paroi capillaire.

À un stade de plus, apparaissent les microanévrismes et les micro-occlusions capillaires cliniquement décelables. Ces lésions ont tendance à se potentialiser les unes les autres. En effet, la présence d'une zone d'hypoxie entraîne une vasodilatation réactionnelle des capillaires voisins, et éventuellement l'apparition d'un microanévrisme. Celui-ci est une ectasie de la paroi capillaire, tapissée de nombreuses cellules endothéliales (et non un capillaire acellulaire) ; il est localisé le plus souvent en bordure d'un microterritoire rétinien non perfusé. Il peut être considéré comme une réponse proliférative autolimitée à l'ischémie localisée, ainsi que comme une perte de contrôle de la prolifération endothéliale secondaire à la perte des péricytes.

Rupture de la barrière hématorétinienne

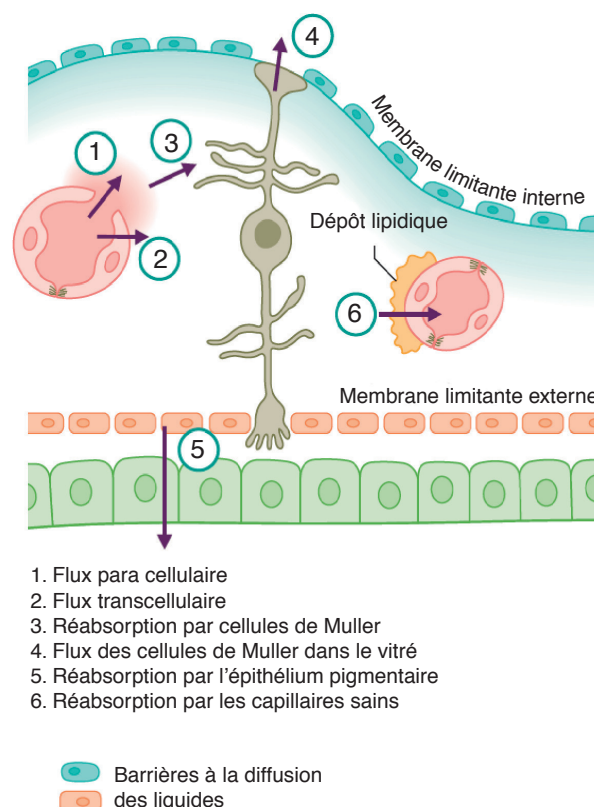
Le diabète entraîne une inflammation chronique de la rétine, un remodelage microvasculaire et une neurodégénérescence, tous facteurs pouvant entraîner une rupture de la barrière hématorétinienne. Le paradigme actuel fait jouer au VEGF, à l'inflammation et à la dysfonction endothéliale, des rôles majeurs dans cette



► **Fig. 2.4.** L'anhydrase carbonique des globules rouges alcalinise le micro-environnement, ce qui active la catalase du kininogène en bradykinine (BK), facteur d'hyperperméabilité vasculaire (Gardner, Antonetti, *Nature Medicine*, 2007 ; 13 : 131-132).

rupture. La rupture de la barrière hématorétinienne est caractérisée par le passage anormal de constituants plasmatiques dans la rétine et dans le vitré. Les mécanismes de cette rupture sont mal connus. Le passage des constituants plasmatiques peut se faire, soit entre les cellules endothéliales, ce qui suppose l'ouverture des jonctions serrées, soit à travers la cellule endothéliale elle-même, ce qui suppose une perméabilité accrue de la membrane plasmique, ou une augmentation du transport vésiculaire [34-36]. Le VEGF voit sa concentration augmenter précocement au cours du diabète, peut-être en raison d'occlusions capillaires précoces, ou d'une sub-inflammation liée aux AGE. Le VEGF, outre sa capacité à induire une néovascularisation, possède la propriété de rompre la barrière hématorétinienne en ouvrant les jonctions serrées [37, 38]. D'autres médiateurs de la rupture de la barrière hématorétinienne ont été découverts, comme la bradykinine (Fig. 2.4). Cette voie métabolique a l'originalité de faire intervenir les hémorragies rétinienues comme facteur d'entretien de l'œdème rétinien. En effet, les globules rouges sont riches en anhydrase carbonique, qui provoque une alcalinisation et par suite une activation de la synthèse de bradykinine, aboutissant à la rupture de la barrière hématorétinienne [39].

La régulation du volume extra-cellulaire de la rétine fait intervenir plusieurs facteurs (Fig. 2.5). Le fluide plasmatique passant à travers la barrière hématorétinienne est recapté soit par les cellules de Muller puis évacué dans le vitré, soit par les cellules de l'épithélium pigmentaire. Les barrières à la diffusion des fluides, les membranes limitante interne et limitante externe, aggravent la rétention hydrique.



► **Fig. 2.5.** Schéma de la circulation intrarétinienne des fluides après rupture de la barrière hématorétinienne (Albert and Levin. *Ocular disease, Mechanisms and management*. Elsevier, p. 525).

En cas de rupture focale de la BHR, les capillaires sains adjacents participent aussi à la résorption de l'œdème, comme en témoignent les exsudats secs périvasculaires parfois observés.

L'accumulation de fluide dans la fovéa peut s'expliquer par la relative faiblesse structurale liée à l'absence d'astrocytes et de vaisseaux.

L'œdème maculaire est donc le résultat de multiples processus affectant le métabolisme de plusieurs populations neuronales interdépendantes, et pouvant être aggravé par l'hypertension artérielle (loi de Starling) et/ou les phénomènes tractionnels (membrane épirétinienne). La perte visuelle secondaire à l'œdème maculaire peut être consécutive à plusieurs phénomènes intriqués, dont la distension rétinienne, la non-perfusion capillaire, la rupture de l'équilibre homéostatique.

Néovascularisation

Elle survient lorsque les microterritoires d'ischémie rétinienne occupent une surface étendue de la rétine, et ainsi libèrent une quantité suffisante de facteurs de croissance angiogéniques. En effet, il est admis que la rétine ischémique synthétise des facteurs de croissance diffusant dans le vitré, provoquant le bourgeonnement de néovaisseaux à partir de veinules adjacentes aux zones ischémiques lorsque la concentration en facteur de croissance atteint un certain seuil. Un autre mécanisme possible repose sur l'excès de succinate libéré par les cellules en état d'ischémie (et donc passées en état d'anaérobiose). Ce succinate en excès est reconnu par des récepteurs spécifiques sur les cellules ganglionnaires, qui en réponse, synthétisent du VEGF. La différence essentielle avec le mécanisme précédent est que ce sont les cellules ganglionnaires saines qui libèrent le VEGF [40]. Plusieurs facteurs de croissance ont été impliqués dans ce phénomène, dont les *fibroblast growth factors* (FGF) 1 et 2, le *platelet derived growth factor* (PDGF), l'*insulin-like growth factor I* (IGF I), et le VEGF [41]. L'IGF I a été le premier facteur de croissance pour lequel des arguments plausibles ont permis de suspecter son implication dans la néovascularisation. L'hypophysectomie, aujourd'hui abandonnée, possédait une certaine efficacité pour supprimer la néovascularisation, probablement en supprimant la synthèse d'IGF I. Ce facteur a été retrouvé à des taux élevés dans le vitré de patients atteints de rétinopathie diabétique proliférante [42].

Le VEGF apparaît cependant comme le principal facteur de la néovascularisation. Chez l'homme, des taux très élevés de VEGF ont été retrouvés dans le vitré et l'humour aqueux des patients présentant une rétinopathie diabétique proliférante. De plus, les taux de VEGF dans le vitré diminuent après la réalisation d'une photocoagulation panrétinienne [37, 41]. L'inhibition pharmacologique du VEGF pourrait donc être une voie thérapeutique utile [10, 30]. Néanmoins, d'autres facteurs de croissance pourraient être impliqués, indépendamment du VEGF, tels que l'érythropoïétine [43].

Une fois initié, le processus néovasculaire est fragile et doit être soutenu par un apport constant de facteurs de croissance et par un tissu de soutien, c'est-à-dire le vitré.

L'absence d'un de ces éléments, spontanée ou provoquée par le traitement (photocoagulation, vitrectomie) induit le plus souvent une régression rapide des néovaisseaux. Ces derniers provoquent également la croissance d'un tissu glial de soutien qui augmente son adhésion au vitré, et induisent peut-être une maturation progressive des néovaisseaux. La fin du processus d'expansion vasculaire se traduit par l'apparition d'une fibrose, qui peut d'ailleurs être accélérée par l'inhibition thérapeutique du VEGF.

Références

Anomalies biochimiques

- [1] Chylack LT Jr, Kinoshita JH. A biochemical evaluation of a cataract induced in a high-glucose medium. *Invest Ophthalmol* 1969; 8 : 401-12.
- [2] Van Den Enden MK, Nyengaarétiopathie diabétique JR, Ostrow E, Burgan JH, Williamson JR. Elevated glucose levels increase retinal glycolysis and sorbitol pathway metabolism. Implications for diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995; 36 : 1675-1685.
- [3] McCaleb ML, McKean ML, Hohman TC, Laver N, Robinson WG Jr. Intervention with the aldose reductase inhibitor, tolrestat, in renal and retinal lesions of streptozotocin-diabetic rats. *Diabetologia* 1991; 34 : 695-701.
- [4] The Sorbinil Retinopathy Trial research group. A randomized trial of sorbinil, an aldose reductase inhibitor in diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1990; 108 : 1234-1244.
- [5] Greene, D. A., Arezzo, J. C. & Brown, M. B. Effect of aldose reductase inhibition on nerve conduction and morphometry in diabetic neuropathy. Zenarestat Study Group. *Neurology* 53, 580-591 (1999).
- [6] Hammes HP, Martin S, Federlin K, et al. Aminoguanidine treatment inhibits the development of experimental diabetic retinopathy. *Proc Natl Acad Sci, USA*, 1991, 11555-11558.
- [7] Raskin P, Caltran D, William M. Pimagedine reduces progression of retinopathy and lowers lipid concentrations in patients with type 1 diabetes (abstract). *J Am Soc Nephrol* 1999, 10 : 179A.
- [8] Koya D, King GL. Protein kinase C activation and the development of diabetic complications. *Diabetes* 1998, 47 : 859-866.
- [9] Aiello LP, Bursell SE, Clermont A, Duh E, Ishii H, Takagi C, et al. Vascular endothelial growth factor-induced retinal permeability is mediated by protein kinase C in vivo and suppressed by an orally effective-isoform-selective inhibitor. *Diabetes* 1997; 46 : 1473-1480.
- [10] Xia P, Aiello LP, Ishii H, et al. Characterization of vascular endothelial growth factors effect on the activation of PKC, its isoforms, and endothelial cell growth. *J Clin Invest* 1996, 98 : 2018-2026.
- [11] Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 2001 13; 414 : 813-20.
- [12] Strain WD, Chaturvedi N. The renin-angiotensin-aldosterone system and the eye in diabetes. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2002; 3(4) : 243-6.
- [13] Wilkinson-Berka JL. Angiotensin and diabetic retinopathy. *Int J Biochem Cell Biol.* 2006; 38(5-6) : 752-65.
- [14] Otani A, Takagi H, Suzuma K, Honda Y. Angiotensin II potentiates vascular endothelial growth factor-induced angiogenic activity in retinal microcapillary endothelial cells. *Circ Res.* 1998; 82 : 619-628.
- [15] Moravski CJ, Kelly DJ, Cooper ME, et al. Retinal neovascularization is prevented by blockade of the renin-angiotensin system. *Hypertension.* 2000; 36 : 1099-1104.
- [16] Van Hecke MV, Dekker JM, Nijpels G, et al. Inflammation and endothelial dysfunction are associated with retinopathy : the Hoorn Study. *Diabetologia* 2005; 48 : 1300-1306.
- [17] Jousen AM, Murata T, Tsujikawa A, Kirchhof B, Bursell SE, Adamis AP. Leukocyte-mediated endothelial cell injury and death in the diabetic retina. *Am J Pathol* 2001; 158 : 147-152.
- [18] Schröder S, Palinski W, Schmid-Schöbein GW. Activated monocytes and granulocytes, capillary non perfusion, and neovascularization in diabetic retinopathy. *Am J Pathol* 1991; 139 : 81-100.
- [19] Miyamoto K, et al. Prevention of leukostasis and vascular leakage in streptozotocin-induced diabetic retinopathy via intercellular adhesion molecule-1 inhibition. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96 : 10836-10841.
- [20] Jousen AM, Poulaki V, Mitsiades N, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs prevent early diabetic retinopathy via TNF-alpha suppression. *FASEB J.* 2002; 16 : 438-440. Miyamoto K, et al. Prevention of leukostasis and vascular leakage in streptozotocin-induced diabetic retinopathy via intercellular adhesion molecule-1 inhibition. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96 : 10836-10841.
- [21] Adamis AP. Is diabetic retinopathy an inflammatory disease? *Br J Ophthalmol* 2002; 86 : 363-365.

- [22] Sone H, Kawakami Y, Okuda Y, Sekine Y, Honmura S, Matsuo K, *et al.* Ocular vascular endothelial growth factor levels in diabetic rats are elevated before observable retinal proliferative changes. *Diabetologia* 1997; 40 : 726-730.
- [23] Ozaki H, Hayashi H, Viores SA, Moromizato Y, Campochiaro PA, Oshima K. Intravitreal sustained release of VEGF causes retinal neovascularization in rabbits and breakdown of the blood-retinal barrier in rabbits and primates. *Exp Eye Res* 1997; 64 : 505-517.

Circulation rétinienne et rétinopathie diabétique

- [24] Klein R, Klein BE, Moss SE, Wong TY, Hubbard L, Cruickshanks KJ, Palta M. Retinal vascular abnormalities in persons with type 1 diabetes : the Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy : XVIII. *Ophthalmology* 2003; 110 : 2118-25.
- [25] Dorner GT, Garhöfer G, Huemer KH, Riva CE, Wolzt M, Schmetterer L. Hyperglycemia affects flicker-induced vasodilation in the retina of healthy subjects. *Vision Res* 2003 Jun; 43(13) : 1495-500.
- [26] Garhöfer G, Zawinka C, Resch H, Kothly P, Schmetterer L, Dorner GT. Reduced response of retinal vessel diameters to flicker stimulation in patients with diabetes. *Br J Ophthalmol* 2004 Jul; 88(7) : 887-91.
- [27] Arend O, Wolf S, Remky A, Sponsel WE, Harris AB, Bertram AB, *et al.* Perifoveal microcirculation with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 1994; 232 : 225-231.
- [28] Bursell SE, Clermont AC, Kinsley BT, Simonson DC, Aiello LM, Wolpert HA. Retinal blood flow changes in patients with insulin-dependent diabetes mellitus and no diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996; 37 : 886-897.
- [29] Grunwald JE, Dupont J, Riva CE. Retinal haemodynamics in patients with early diabetes mellitus. *Br J Ophthalmol* 1996; 80 : 327-331.
- [30] Curtis TM, Gardner TA, Stitt AW. Microvascular lesions of diabetic retinopathy : clues towards understanding pathogenesis? *Eye*. 2009 Jul; 23(7) : 1496-508.
- [31] Clermont AC, Aiello LP, Mori F, Aiello LM, Bursell SE. Vascular endothelial growth factor and severity of nonproliferative diabetic retinopathy mediate retinal hemodynamics in vivo : a potential role for VEGF in the progression of nonproliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1997; 124 : 433-446.

Lésions histologiques initiales

- [32] Barber AJ, Lieth E, Khin SA, *et al.* Neural apoptosis in the retina during experimental and human diabetes. *J Clin Invest* 1998; 102 : 783-791.
- [33] Rungger-Brändle E, Dosso AA, Luenberger PM. Glial reactivity, an early feature of diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41 : 1971-1980.

Rupture de la barrière hématorétinienne

- [34] Cunha-Vaz JG, Shakib M, Ashton N. Studies on the permeability of the blood-retinal barrier. 1. On the existence, development, and site of a blood-retinal barrier. *Br J Ophthalmol* 1966; 50 : 441-453.
- [35] Dermietzel R, Krause D. Molecular anatomy of the blood-brain barrier as defined by immunocytochemistry. *Int Rev Cytol* 1991; 127 : 57-109.
- [36] Viores SA, Sen H, Campochiaro PA. An adenosine agonist and prostaglandin E₁ cause breakdown of the blood-retinal barrier by opening tight junctions between vascular endothelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992; 33 : 1870-1878.
- [37] Adamis A, Bernal MT, D'Amico D, Folkman J, Yeo TK, Yeo KT. Increased vascular endothelial growth factor levels in the vitreous of eyes with proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1994; 118 : 445-450.
- [38] Antonetti DA, Barber AJ, Hollinger LA, Wolpert EB, Gardner TW. Vascular endothelial growth factor induces 3-rapid phosphorylation of tight junction proteins occludin and zonula occluden 1. A potential mechanism for vascular permeability in diabetic retinopathy and tumors. *J Biol Chem* 1999; 274 : 23463-23467.
- [39] Gao BB, Clermont A, Rook S, Fonda SJ, Srinivasan VJ, Wojtkowski M, Fujimoto JG, Avery RL, Arrigg PG, Bursell SE, Aiello LP, Feener EP. Extracellular carbonic anhydrase mediates hemorrhagic retinal and cerebral vascular permeability through prekallikrein activation. *Nat Med* 2007; 13 : 181-8.

Néovascularisation

- [40] Sapieha P, Sirinyan M, Hamel D, Zaniolo K, Joyal JS, Cho JH, Honoré JC, Kermorvant-Duchemin E, Varma DR, Tremblay S, Leduc M, Rihakova L, Hardy P, Klein WH, Mu X, Mamer O, Lachapelle P, Di Polo A, Beauséjour C, Andelfinger G, Mitchell G, Sennlaub F, Chemtob S. The succinate receptor GPR91 in neurons has a major role in retinal angiogenesis. *Nat Med* 2008; 14 : 1067-76.
- [41] Malecaze F, Clamens S, Simorre-Pinatel V, Mathis A, Chollet P, Favard C *et al.* Detection of VEGF mRNA and VEGF like activity in proliferative diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1994; 112 : 1476-1480.
- [42] Grant M, Fitzgerald C, Merimee TJ. Insulin-like growth factor in vitreous. Studies in control and diabetic subjects with neovascularization. *Diabetes* 1986; 35 : 416-420.
- [43] Watanabe D, Suzuma K, Matsui S, Kurimoto M, Kiryu J, Kita M, Suzuma I, Ohashi H, Ojima T, Murakami T, Kobayashi T, Masuda S, Nagao M, Yoshimura N, Takagi H. Erythropoietin as a retinal angiogenic factor in proliferative diabetic retinopathy. *N Engl J Med* 2005 Aug 25; 353(8) : 782-92.

Chapitre 3

Sémiologie

Microanévrismes

Hémorragies rétinienne

Anomalies de la zone avasculaire centrale et de la maille capillaire maculaire

Nodules cotonneux

Anomalies microvasculaires intrarétiniennes

Anomalies veineuses

Ischémie rétinienne

Néovaisseaux prérétiniens et prépapillaires

Œdème maculaire

Exsudats

Rubéose irienne – Glaucome néovasculaire

Hémorragie prérétinienne – Hémorragie intravitréenne

Décollement de rétine

Microanévrismes

● Définition

Le microanévrisme est le premier signe ophtalmoscopique de la rétinopathie diabétique. C'est une ectasie développée à partir de la paroi d'un capillaire rétinien.

Terme anglais : *microaneurysm*.

● Diagnostic

Les microanévrismes se présentent sous forme de lésions punctiformes rouges, de diamètre variable, habituellement compris entre 10 et 100 μm , toujours inférieur à 125 μm . Ils peuvent être difficiles à distinguer ophtalmoscopiquement des hémorragies rétinienne

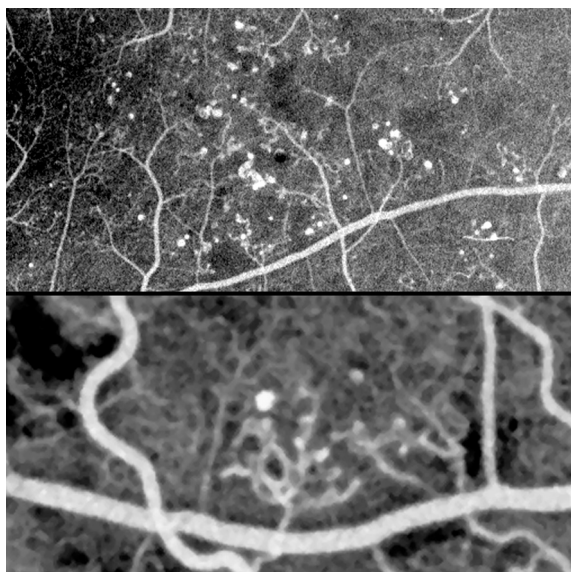
punctiformes superficielles (Fig. 3.1). Ils prennent parfois une coloration blanche par hyalinisation de leur paroi. Parfois isolés, ils avoisinent habituellement une microzone d'occlusion capillaire. Les microanévrismes siègent le plus souvent au niveau du pôle postérieur.

En angiographie en fluorescence, les microanévrismes apparaissent sous forme de lésions punctiformes hyperfluorescentes, à bords nets, dont la fluorescence est maximale au temps artérioveineux. La paroi du microanévrisme peut être imperméable à la fluorescéine ou au contraire la laisser diffuser aux temps tardifs de l'angiographie.

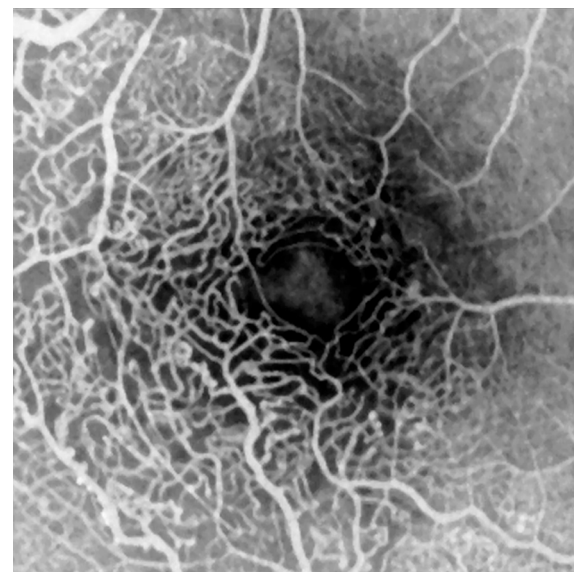
Les microanévrismes doivent être distingués des anomalies microvasculaires intrarétiniennes (AMIR) et des dilatations capillaires, auxquelles ils peuvent être associés (Fig. 3.2 et 3.3).



► **Fig. 3.1.** Microanévrismes et hémorragies punctiformes. L'angiographie (b) permet de différencier hémorragies et microanévrismes.



► **Fig. 3.2.** Diagnostic différentiel des microanévrismes : AMIR. En haut : coexistence de microanévrismes et d'AMIR. Les microanévrismes sont isolés et développés aux dépens des capillaires. Les AMIR sont des ramifications et dilatations appendues à des veinules. En bas : AMIR associés à un microanévrisme de voisinage.



► **Fig. 3.3.** Diagnostic différentiel des microanévrismes : les télangiectasies maculaires sont constituées de dilatations capillaires associées à des ectasies capillaires.

● Évolution

Le nombre de microanévrismes augmente progressivement au cours de l'évolution de la rétinopathie diabétique. Cette augmentation est un bon indice de sa progression dans ses stades initiaux. Plusieurs études ont montré que le nombre initial de microanévrismes et leur taux d'augmentation étaient de bons facteurs prédictifs de l'aggravation de la rétinopathie diabétique [1, 2].

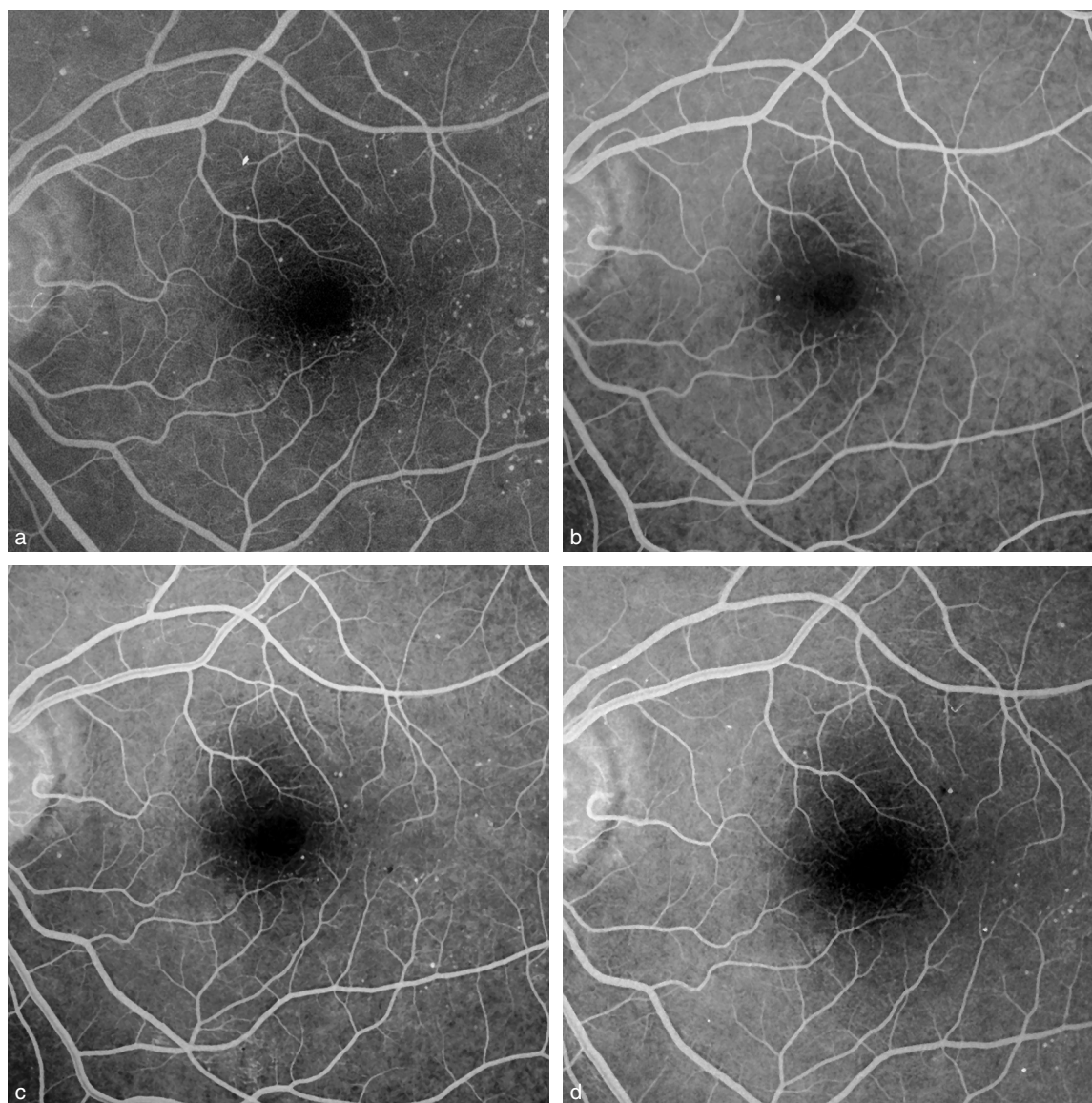
Cependant, il existe un *turn-over* important des microanévrismes. En effet, certains peuvent s'occlure spontanément, tandis que d'autres apparaissent. La disparition d'un microanévrisme peut être due à son occlusion isolée ou à l'occlusion du capillaire qui le porte (Fig. 3.4).

La barrière hématorétinienne au niveau de la paroi du microanévrisme, constituée de cellules endothéliales, peut être normale ou altérée. Dans ce dernier cas, il se produit une diffusion plasmatique à travers la paroi; le microanévrisme peut alors s'associer à une zone d'œdème focal bordée le plus souvent d'exsudats qui

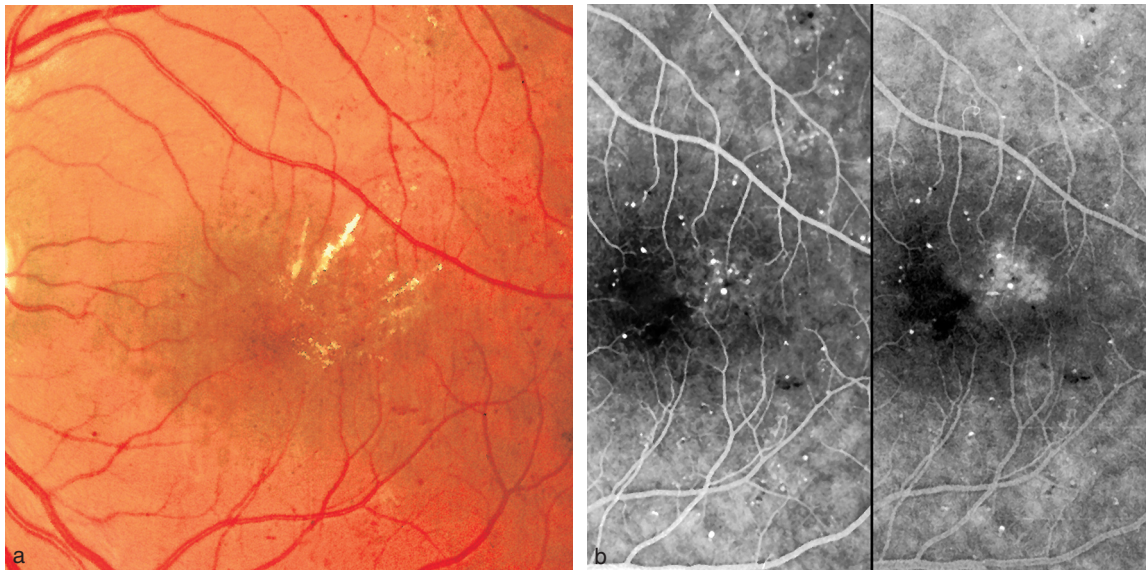
s'organisent en « couronne » (exsudats circinés, Fig. 3.5). Il arrive que l'occlusion spontanée du microanévrisme s'accompagne de la disparition de l'œdème focal.

● Histologie – Pathogénie

Même s'il peut se retrouver dans la conjonctive, le rein ou le myocarde du diabétique, le microanévrisme est assez caractéristique, mais non pathognomonique, de la rétinopathie diabétique. Les microanévrismes se développent à partir du réseau capillaire rétinien superficiel ou profond, au niveau de la portion veineuse du capillaire. Ils ont un aspect le plus souvent sacculaire, rarement fusiforme, et sont développés aux dépens de la paroi du capillaire. Leur paroi peut être hypercellulaire ou au contraire acellulaire. Yanoff en décrit deux types : les microanévrismes « jeunes » qui ont une paroi fine, constituée de cellules endothéliales, et les plus anciens qui ont une paroi épaisse, dont la lumière est occluse partiellement ou complètement par du matériel PAS positif (acide périodique Schiff) [3].



► **Fig. 3.4.** Évolution du fond d'œil d'une même patiente diabétique pendant 10 ans. Certains microanévrismes s'occluent spontanément, d'autres apparaissent. Mais l'augmentation globale du nombre des microanévrismes traduit une aggravation de la rétinopathie diabétique.



► **Fig. 3.5. Microanévrismes associés à une couronne d'exsudats lipidiques.**
a. Couronne d'exsudats temporomaculaires centrée par des microanévrismes.
b. Les microanévrismes responsables de l'exsudation sont bien visibles au temps artérioveineux de l'angiographie; le temps tardif de l'angiographie objective la diffusion de colorant à partir de la paroi de ces microanévrismes.

La pathogénie exacte du microanévrisme est mal connue. Ce pourrait être une ectasie pariétale favorisée par l'affaiblissement de la paroi des capillaires rétiens dû à la perte des péricytes (théorie murale) [4]. Plus probablement, le microanévrisme serait un début de réponse néovasculaire à l'ischémie locale, les microanévrismes se développant dans la majorité des cas au voisinage d'une zone d'occlusion capillaire (Fig. 3.6 et 3.7) [5]. La disparition précoce des péricytes, les stimuli engendrés par l'ischémie focale, stimuleraient une prolifération des cellules endothéliales de certains capillaires, le bourgeonnement s'arrêtant au stade de microanévrisme [6].

L'occlusion spontanée du microanévrisme pourrait être due à la formation d'un thrombus au sein du microanévrisme, à l'occlusion de la totalité de la lumière du capillaire sur lequel il est développé par prolifération

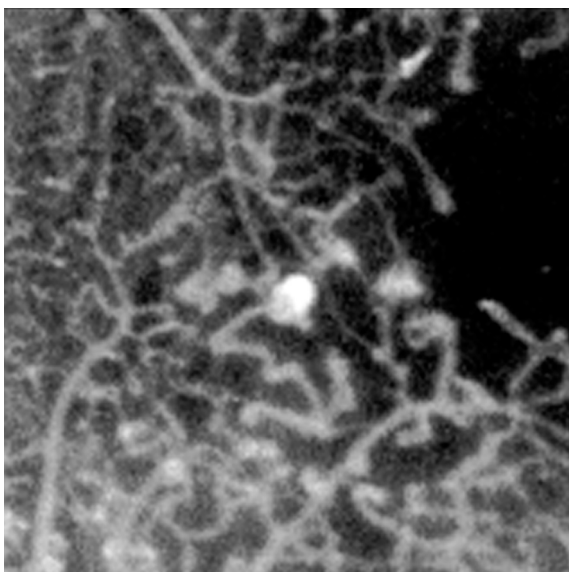
endothéliale ou à l'adhérence provisoire de plaquettes ou de leucocytes à sa paroi.

● Diagnostic différentiel étiologique

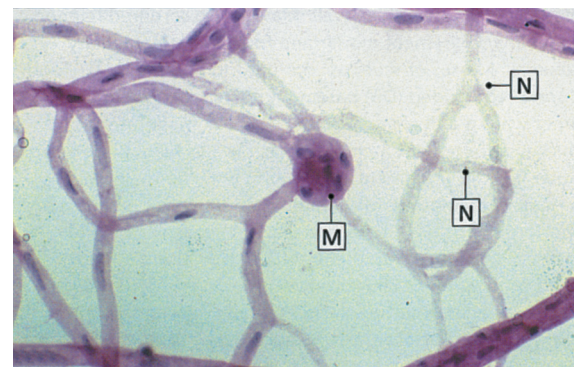
Le microanévrisme n'est pas pathognomonique de la rétinopathie diabétique. Il peut se rencontrer dans d'autres affections vasculaires rétiennes.

Étiologie des microanévrismes

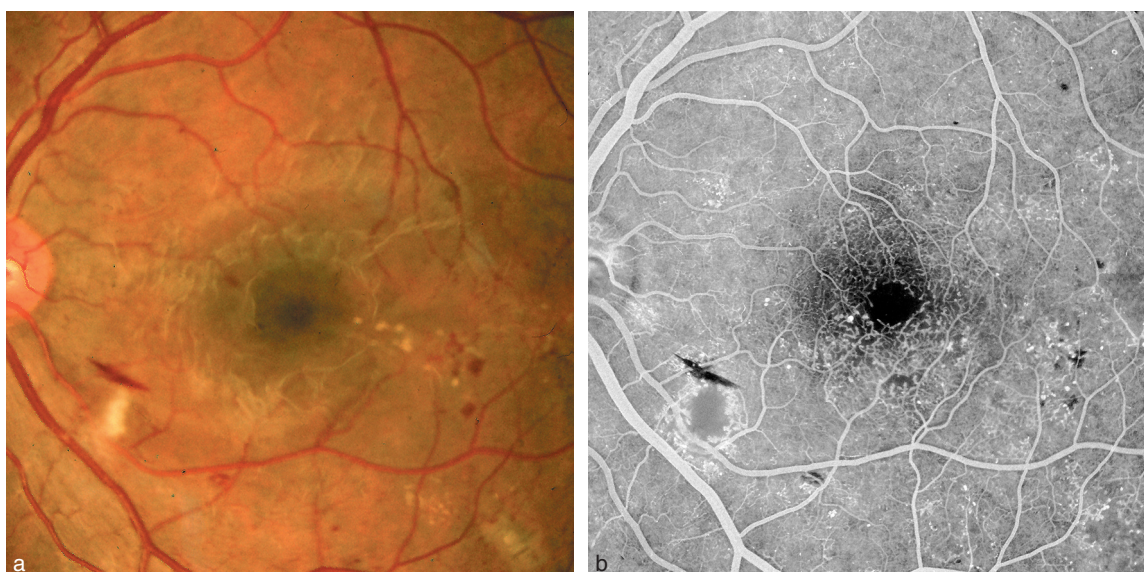
Ischémie rétinienne chronique par sténose carotidienne, maladie de Takayasu
 Rétinopathie radique
 Rétinopathie leucémique, macroglobulinémie
 Rétinopathie hypertensive
 Occlusions veineuses rétiennes
 Maladie de Coats, télangiectasies rétiennes
 Sujet « sain » dans 5 à 8 % des cas



► **Fig. 3.6. Le microanévrisme s'est développé à proximité d'une zone d'occlusion capillaire.**



► **Fig. 3.7. Préparation par digestion trypsinique.**
Le microanévrisme (M) est constitué d'une prolifération de cellules endothéliales, adjacente à une zone de non-perfusion capillaire (N) (reproduite avec autorisation. Yanoff M et Fine BS. Mosby-Wolfe, 1996).



► **Fig. 3.8.** Hémorragies punctiformes ; hémorragies en «flamèches» superficielles et en «taches» plus profondes.
a. Image couleurs anérythre. b. Angiographie.

Hémorragies rétinienne

● Définition

C'est une collection de sang dans la rétine dont l'aspect et la valeur sémiologique dépendent de la localisation.

Terme anglais : *intraretinal haemorrhages*.

● Diagnostic

On distingue trois types d'hémorragies rétinienne d'après leur aspect : les hémorragies punctiformes, les hémorragies en «flamèches» et les hémorragies en «taches» (Fig. 3.8 et 3.9).

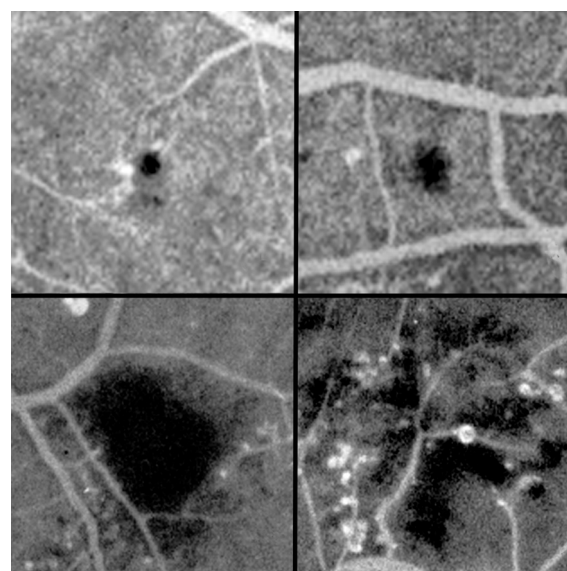
Les *hémorragies punctiformes* sont superficielles, de petite taille (le plus souvent inférieure à 200 µm), en forme de «tête d'épingle», à limites nettes, parfois difficiles à distinguer des microanévrismes. On les observe dès les stades initiaux de la rétinopathie diabétique. En angiographie, elles restent hypofluorescentes, contrairement aux microanévrismes, réalisant un masquage localisé de la fluorescence sous-jacente.

Les *hémorragies en «flamèches»* sont également superficielles mais localisées dans la couche des fibres optiques ; elles suivent la direction des fibres optiques. Elles sont préférentiellement localisées dans la région péri-papillaire. Lorsqu'elles sont nombreuses, elles incitent à rechercher une hypertension artérielle associée à la rétinopathie diabétique.

Les *hémorragies en «taches»* sont plus profondes, de plus grande taille, à bords irréguliers. Elles peuvent siéger au pôle postérieur aussi bien qu'en périphérie rétinienne (Fig. 3.9 et 3.10). Elles sont localisées en bordure ou au sein de territoires rétinienne ischémiques. En grand nombre, elles témoignent indirectement d'une ischémie rétinienne étendue. Cette valeur sémiologique est importante à connaître.

● Évolution

Les hémorragies rétinienne disparaissent spontanément en quelques mois.



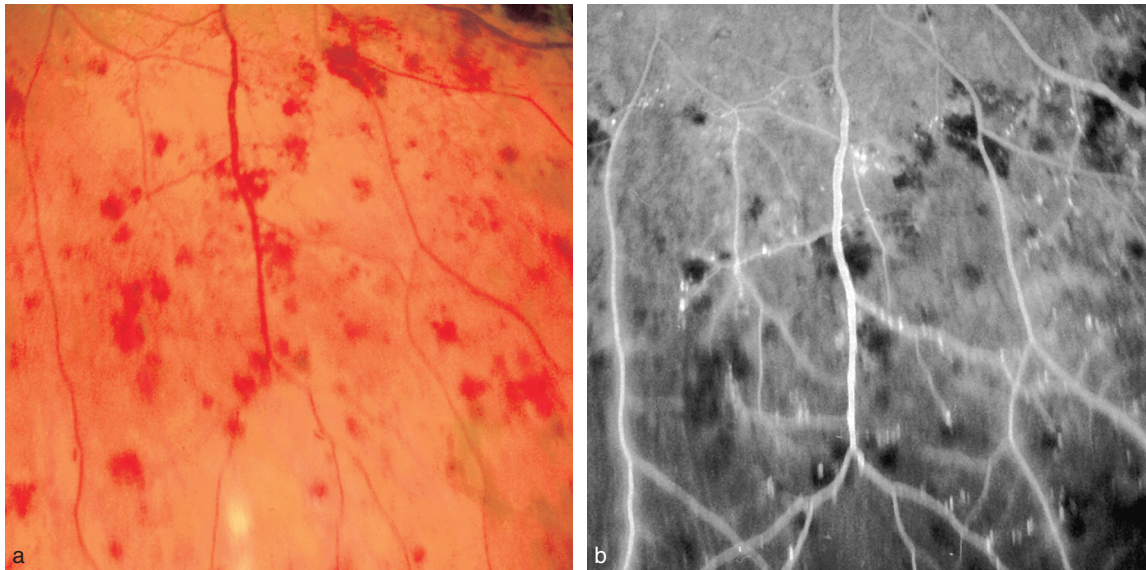
► **Fig. 3.9.** En haut : hémorragies punctiformes superficielles. En bas : hémorragies en «taches» au sein de territoires non perfusés.

L'augmentation progressive du nombre des hémorragies profondes est un bon critère indirect d'aggravation de l'ischémie rétinienne.

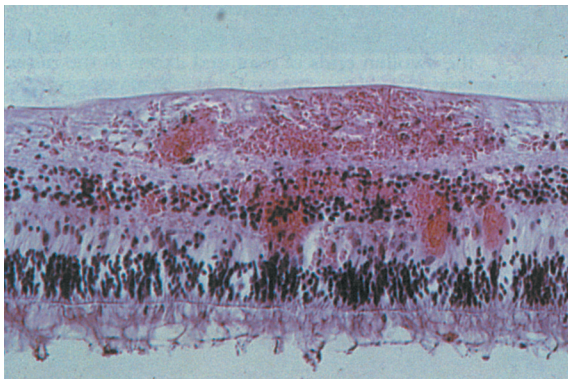
La présence de nombreuses hémorragies rétinienne en «taches» dans les quatre quadrants de la périphérie rétinienne est l'un des trois critères de la définition de la rétinopathie diabétique non proliférante sévère ou pré-proliférante. Leur présence est associée à un risque de néovascularisation de 48 % à 1 an, 67 % à 3 ans et 80 % à 5 ans [7].

● Histologie – Pathogénie

Les hémorragies rétinienne sont secondaires à une rupture vasculaire pariétale, d'un microanévrisme, d'un capillaire rétinien ou d'une veinule. Leur aspect varie selon leur localisation (Fig. 3.11) [8-10].



► **Fig. 3.10. Hémorragies rétiniennes en taches.**
 a. Nombreuses hémorragies en « taches » périphériques témoignant d'une ischémie rétinienne sévère.
 b. Sur l'angiographie correspondante, les hémorragies rétiniennes sont au sein des territoires non perfusés.



► **Fig. 3.11. Coupe histologique de la rétine.**
 Les hémorragies en « taches » sont localisées au niveau des couches nucléaire interne ou plexiforme externe. Les hémorragies punctiformes et en « flammèches » sont plus superficielles, localisées respectivement au niveau de la couche des cellules ganglionnaires et de la couche des fibres optiques (reproduite avec autorisation. Yanoff M et Fine BS. Mosby-Wolfe, 1996).

Les hémorragies rétiniennes punctiformes proviennent habituellement du réseau capillaire interne. Elles sont localisées dans les couches des cellules ganglionnaires ou plexiforme interne.

Les hémorragies en « flammèches », plus superficielles, sont situées dans la couche des fibres optiques. Elles sont le plus souvent péripapillaires, ou au voisinage des gros vaisseaux temporaux, éventuellement à proximité d'un nodule cotonneux. Elles proviennent du réseau capillaire épipapillaire.

Les hémorragies en « taches » sont plus profondes, localisées dans les couches nucléaire interne ou plexiforme externe. Elles témoignent de l'occlusion récente de capillaires appartenant au réseau capillaire profond. Elles représentent ainsi un signe indirect de non-perfusion capillaire.

Anomalies de la zone avasculaire centrale et de la maille capillaire maculaire

● Définition

La zone avasculaire centrale est la zone centrale de la macula dépourvue de capillaires rétiens.

Terme anglais : *foveal avascular zone*.

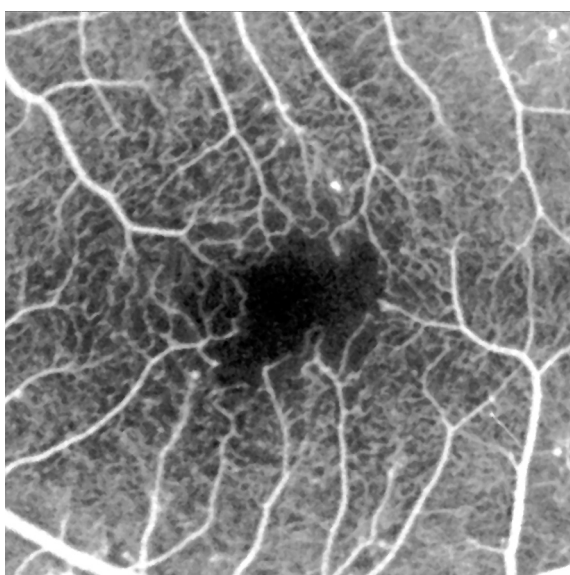
● Diagnostic

La zone avasculaire centrale est la région située au centre de la macula, dépourvue de capillaires. Son diamètre normal est compris entre 350 et 750 μm , mais est en fait très variable d'un individu à l'autre. Sur ses bords, les capillaires périfovéolaires forment deux à trois rangées d'arcades et sont disposés en une couche unique, ce qui permet de bien analyser leur morphologie. Sur les bords de la macula, et au-delà, on retrouve la structure habituelle de superposition des capillaires superficiels (dans la couche des fibres nerveuses) et profonds (dans la couche plexiforme externe).

L'appréciation des modifications de la zone avasculaire centrale ne peut se faire que sur une angiographie en fluorescence.

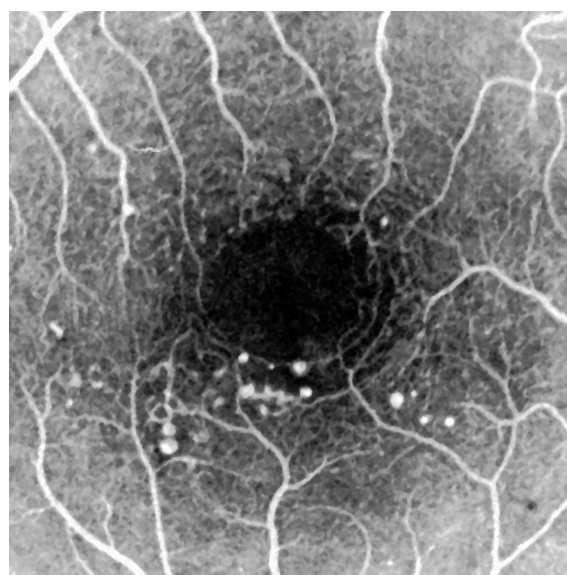
Au cours de la rétinopathie diabétique, on observe une dilatation capillaire anormale, des occlusions capillaires au sein de l'arcade anastomotique périfovéolaire, donnant un aspect irrégulier à la zone avasculaire centrale, et un agrandissement des espaces intercapillaires maculaires. L'extension des zones d'occlusion capillaire résulte en un agrandissement progressif de la zone avasculaire centrale (Fig. 3.12 et 3.13).

On observe parfois, sur les clichés en lumière bleue, des zones plus sombres dans la macula, correspondant à

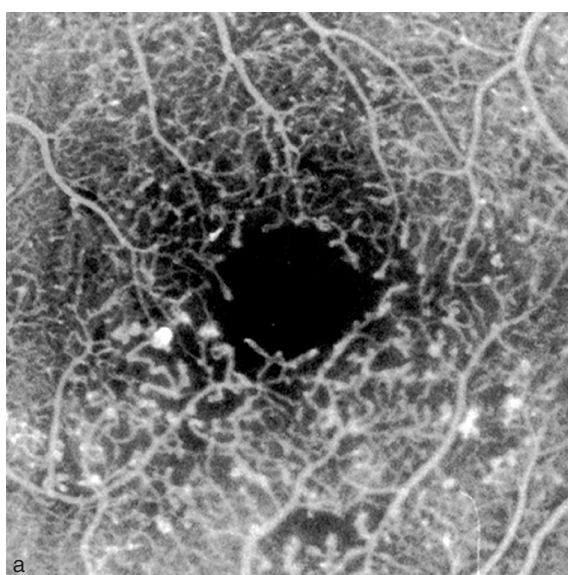


► **Fig. 3.12.** Occlusion des capillaires maculaires responsable d'une rupture de la perfusion de l'arcade anastomotique périfovéolaire et d'un agrandissement de la zone avasculaire centrale dont les contours sont irréguliers.

Agrandissement des espaces intercapillaires maculaires. Cet aspect peut s'observer dès les stades initiaux de la rétinopathie diabétique.



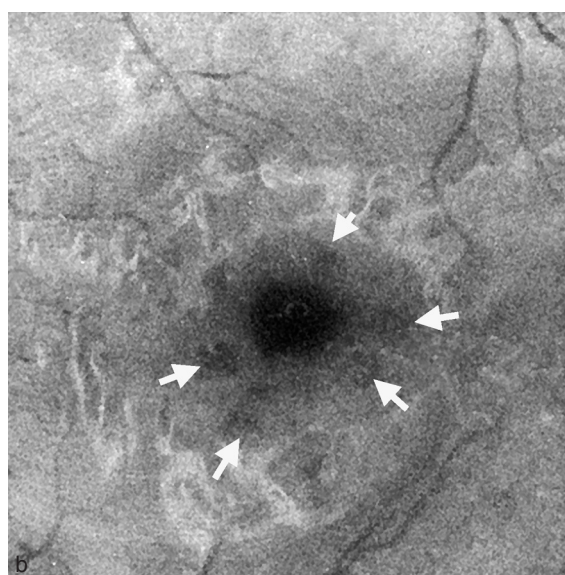
► **Fig. 3.13.** Occlusions capillaires maculaires associées à des proliférations de microanévrismes en bordure des zones de non-perfusion.



► **Fig. 3.14.** Occlusion et dilatation capillaires.

a. Angiographie. Rupture de l'arcade anastomotique périfovéolaire.

b. Cliché en lumière bleue (même patient). On observe des zones plus sombres au niveau du pigment jaune (flèches). Elles correspondent à l'amincissement rétinien au niveau des zones de non-perfusion visibles au temps artérioveineux de l'angiographie.

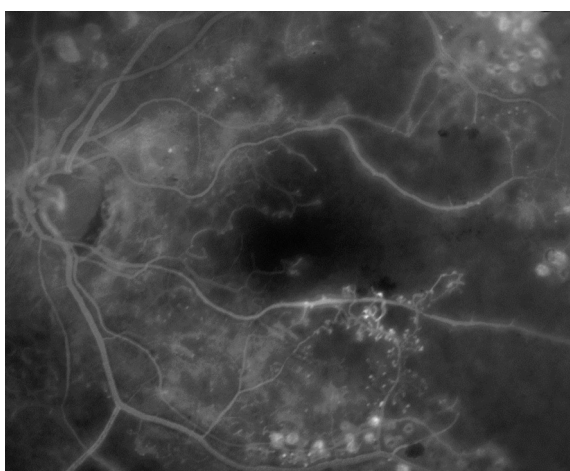


des microzones d'occlusion capillaire : elles traduisent une hyperréflexivité de la lumière bleue au niveau de la rétine amincie ischémique (Fig. 3.14) [11].

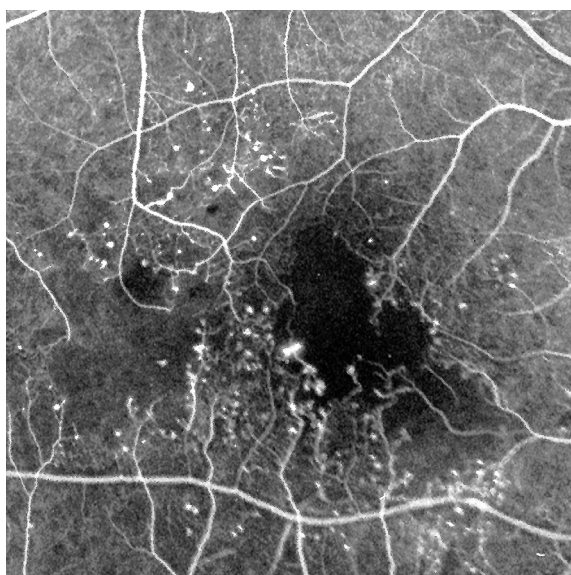
● Évolution

Les zones d'occlusion capillaire s'étendent progressivement. Au niveau de la macula, leur extension résulte en un agrandissement progressif de la zone avasculaire centrale. On parle de maculopathie ischémique lorsqu'il existe une occlusion

étendue des capillaires maculaires avec un agrandissement de la zone avasculaire centrale supérieur à plus de deux fois son diamètre normal (Fig. 3.15). Bresnick a montré que la vision ne commençait à s'altérer que lorsque le diamètre de la zone avasculaire centrale était supérieur à 1000 μm [12, 13]. Des proliférations d'AMIR sur les bords de la zone avasculaire centrale peuvent s'observer ; le développement de néovaisseaux pré-rétiniens dans la région maculaire est rare (Fig. 3.16).



► **Fig. 3.15. Maculopathie ischémique.**
Occlusion étendue des capillaires maculaires et du pôle postérieur associée à des occlusions artériolaires dans le cadre d'une rétinopathie diabétique proliférante sévère.



► **Fig. 3.16. Rupture de l'arcade anastomotique périfovéolaire avec agrandissement de la zone avasculaire centrale.**
On observe la prolifération d'une AMIR sur le bord de la zone avasculaire centrale.

Nodules cotonneux

● Définition

C'est l'épaississement et l'opacification localisés des fibres optiques traduisant une ischémie aiguë focale.

Synonymes : nodule dysorique, exsudat mou.

Termes anglais : *cotton wool spot* ou *soft exudates*.

● Diagnostic

Le nodule cotonneux se présente sous forme d'un épaississement blanc, focal, dans la couche des fibres optiques, de grand axe perpendiculaire à l'axe des fibres optiques, de taille variable, dont les extrémités ont parfois un aspect peigné (Fig. 3.17). Il est parfois accompagné d'une hémorragie rétinienne superficielle en « flammèches ».

En angiographie, il apparaît typiquement sous forme d'une zone hypofluorescente, à la fois par masquage lié à

l'opacification blanche des axones par le matériel axoplasmique et par non-perfusion capillaire secondaire à l'occlusion d'une artériole précapillaire. Aux temps tardifs de l'angiographie, l'aspect est variable. Lorsque le nodule cotonneux est récent, il y a peu de coloration tardive. Lorsqu'il est plus ancien, il y a souvent une dilatation des capillaires de voisinage et une coloration tardive par les bords.

Sur les clichés en lumière bleue, on observe fréquemment, en regard du nodule cotonneux, un déficit arciforme des fibres optiques traduisant leur amincissement secondaire à l'ischémie. Cet aspect est définitif et persiste même après disparition du nodule cotonneux.

● Évolution

Les nodules cotonneux sont toujours transitoires et régressent spontanément après un délai variable de quelques semaines à quelques mois [14]. Ils laissent un déficit arciforme des fibres optiques séquentaire, témoin de l'atrophie des fibres optiques ischémisées.

Lorsqu'ils sont nombreux en moyenne périphérie rétinienne, ils traduisent une poussée évolutive de rétinopathie diabétique à l'occasion d'un déséquilibre glycémique ou d'une rééquilibration glycémique rapide, d'une grossesse, etc. (Fig. 3.18). Mais ils n'ont pas de valeur prédictive quant à la survenue d'une néovascularisation prérétinienne à court ou moyen terme et n'entrent plus dans la définition de la rétinopathie diabétique préproliférante [15].

La présence de nombreux nodules cotonneux disposés en « couronne » péripapillaire doit faire rechercher une hypertension artérielle associée (Fig. 3.19).

● Histologie – Pathogénie

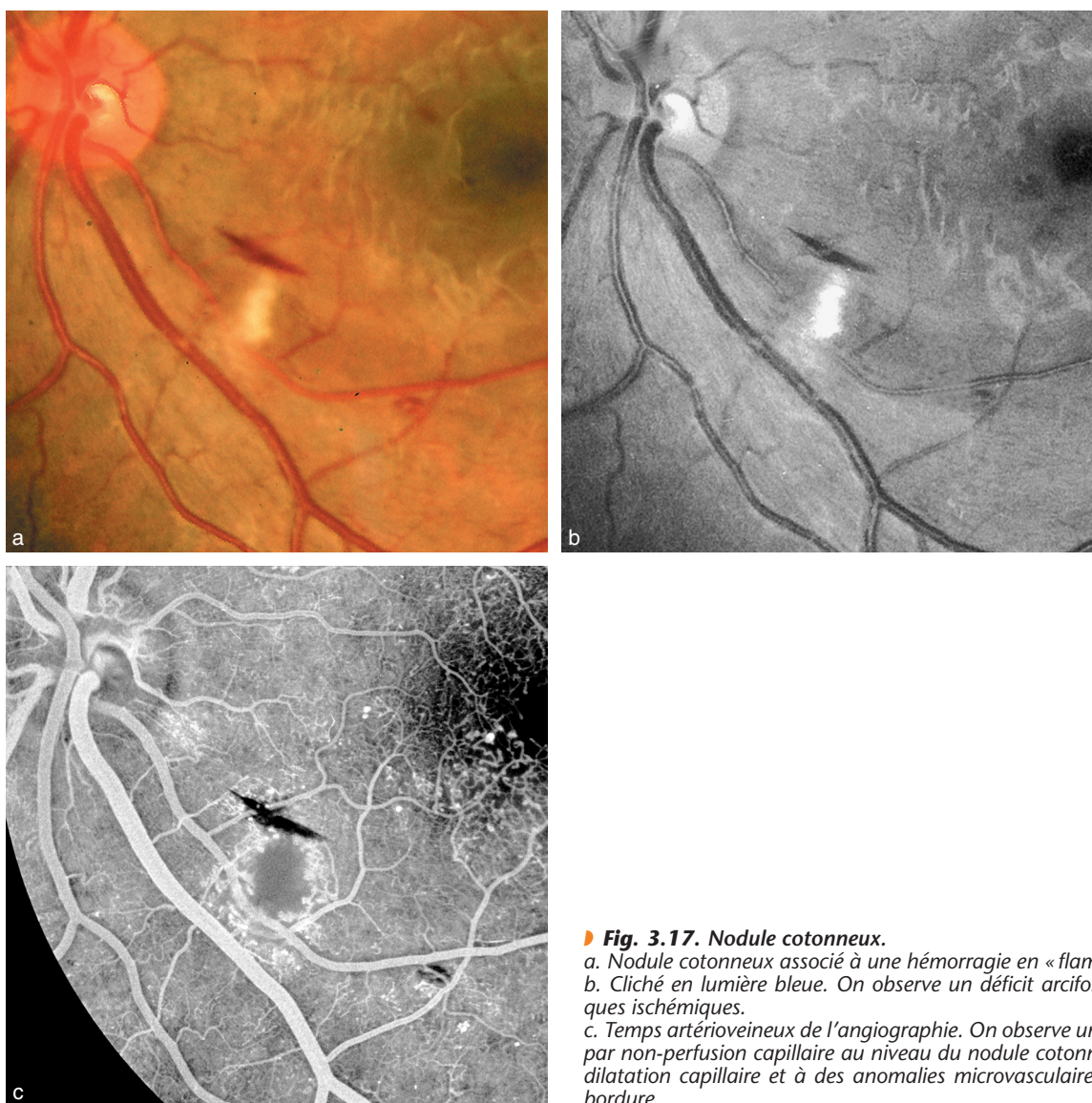
Les nodules cotonneux traduisent une ischémie localisée des fibres optiques secondaire à l'occlusion d'une artériole rétinienne précapillaire (Fig. 3.20) [17]. En histologie, le nodule cotonneux est constitué d'un agrégat de corpuscules allongés ou sphériques appelés corps cystoïdes, contenant un pseudo-noyau [18]. L'examen en microscopie électronique a montré que ces corpuscules correspondent en fait aux extrémités globulisées des axones nerveux interrompus. Ils contiennent un matériel amorphe dense fait de débris d'organelles cytoplasmiques telles que des mitochondries, du réticulum endoplasmique et des neurofilaments. Cette accumulation de matériel traduit l'interruption localisée du flux axoplasmique antérograde et rétrograde.

● Diagnostic différentiel

Les nodules cotonneux ne sont pas spécifiques de la rétinopathie diabétique et peuvent se rencontrer dans de nombreuses autres affections vasculaires.

Étiologie des nodules cotonneux

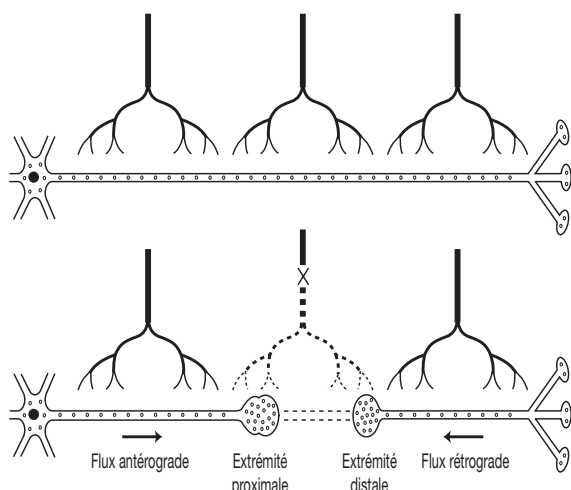
- Occlusions veineuses ischémiques
- Rétinopathie hypertensive
- Microangiopathie du syndrome de l'immunodéficience acquise
- Syndrome de Purtscher, pancréatite aiguë
- Lupus érythémateux aigu disséminé
- Neuropathie optique ischémique antérieure aiguë



► **Fig. 3.18.** La présence de nombreux nodules cotonneux de la moyenne périphérie rétinienne traduit une poussée évolutive de la rétinopathie diabétique.



► **Fig. 3.19.** La présence de nodules cotonneux péripapillaires associés à des hémorragies en « flammèches » péripapillaires doit faire suspecter une rétinopathie hypertensive associée à la rétinopathie diabétique.



► **Fig. 3.20.** L'ischémie focale provoquée par l'occlusion d'une artériole rétinienne provoque l'interruption du flux axoplasmique rétrograde et antérograde dans les fibres nerveuses atteintes. Le matériel axoplasmique s'accumule au bord de la zone ischémique (reproduit d'après McLeod) [16].



► **Fig. 3.21.** Photographie couleur. AMIR de grande taille localisées au pôle postérieur, associées à un nodule cotonneux et à une veine moniliforme.

Anomalies microvasculaires intrarétiniennes (AMIR)

● Définition

C'est un ensemble d'anomalies capillaires observées au sein ou en bordure de territoires d'occlusion capillaire et artériolaire correspondant à des bourgeonnements de la paroi vasculaire des veinules et réalisant parfois des anastomoses veinuloveinulaires.

Synonyme : néovaisseaux intrarétiniens.

Terme anglais : *intraretinal microvascular abnormalities*.

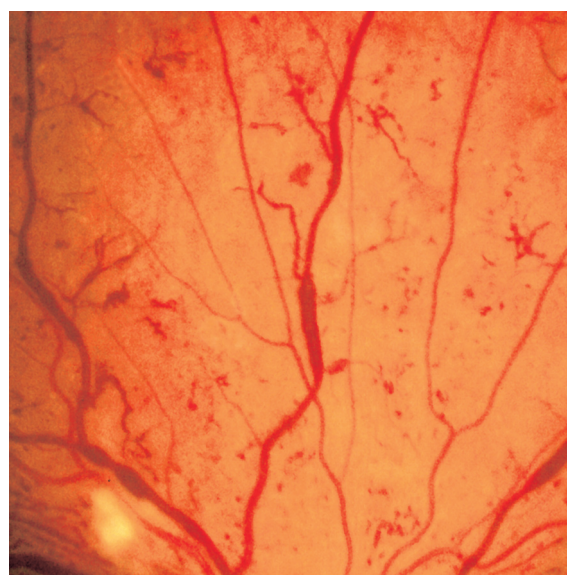
● Diagnostic

À l'examen ophtalmoscopique, les AMIR apparaissent sous forme de lésions vasculaires rouges, de petit calibre, de forme irrégulière, prenant un aspect en « bourgeon » ou en « tortillon » (Fig. 3.21, 3.22 et 3.23). Elles sont parfois difficiles à distinguer des microanévrismes.

En angiographie, elles apparaissent sous forme d'un bourgeonnement vasculaire se développant à partir de la paroi d'une veinule, au sein d'un territoire de non-perfusion capillaire, voire artériolaire (Fig. 3.24). Leur paroi laisse diffuser modérément ou non la fluorescéine. La présence de nombreuses AMIR dans un territoire témoigne d'une ischémie rétinienne sévère.

● Évolution

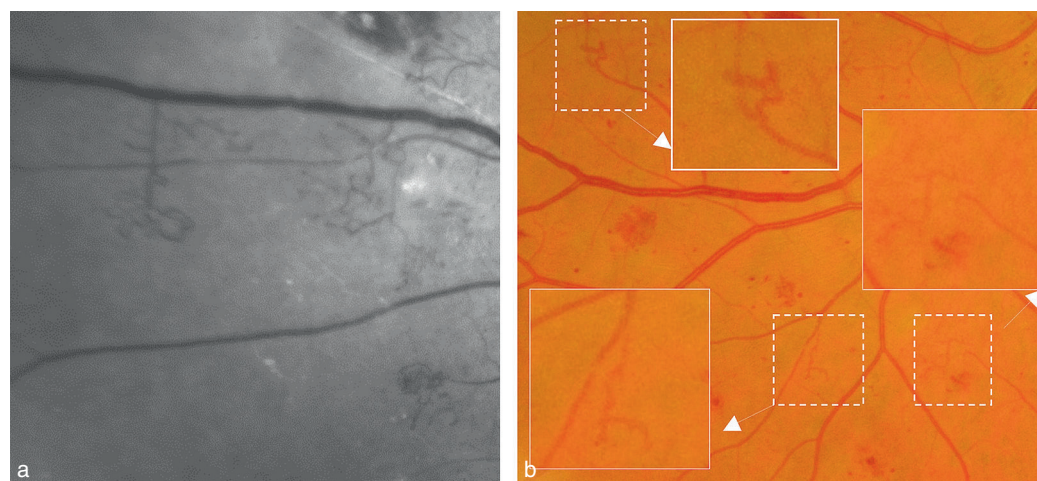
Les AMIR naissent de la paroi d'une veinule. Elles réalisent d'abord un bourgeonnement fusiforme, qui s'étend progressivement au sein d'un territoire de non-perfusion capillaire, puis prennent une forme en « épingle à cheveux » ou réalisent un véritable réseau néovasculaire intrarétinien. Leur calibre est plus gros que celui des capillaires sains. Elles peuvent se drainer dans une veinule, réalisant alors une anastomose veinuloveinulaire. Rarement, elles évoluent vers la constitution de néovaisseaux pré-rétiniens, après avoir traversé la membrane limitante interne.



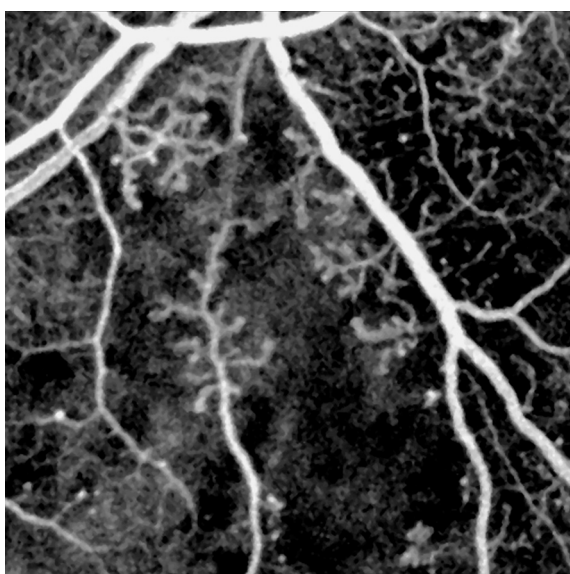
► **Fig. 3.22.** Photographie couleur. Très nombreuses AMIR de la périphérie rétinienne supérieure, témoignant d'une ischémie rétinienne très sévère, associées à des veines en « chapelet ».

Elles sont donc des témoins indirects de l'ischémie rétinienne. Elles représentent d'ailleurs un critère de préprolifération : la présence de nombreuses AMIR dans un quadrant de la périphérie rétinienne suffit à poser le diagnostic de rétinopathie diabétique non proliférante sévère ou préproliférante. L'ETDRS a montré qu'elles exposent alors à un risque de prolifération de 44 % à 1 an, 65 % à 3 ans et 75 % à 5 ans [19].

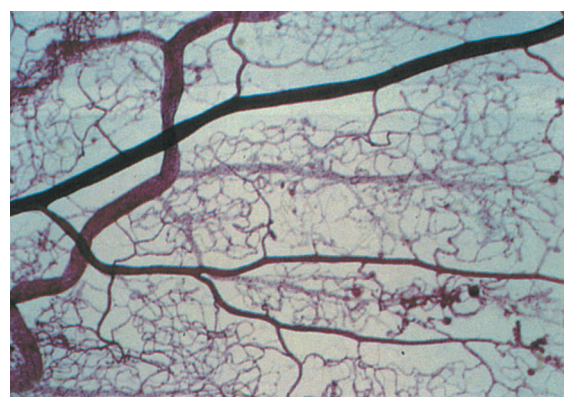
On observe de nombreuses AMIR dans les rétinoopathies d'évolution rapide des sujets jeunes (rétinopathie floride, grossesse, équilibre glycémique rapide...). Leur présence masque parfois, en angiographie, la non-perfusion sévère qui ne doit pas être méconnue. En effet, la diffusion de fluorescéine à partir des AMIR peut masquer l'hypofluorescence des territoires de non-perfusion rétinienne.



► **Fig. 3.23.** Cliché anérythre (a) et couleur d'AMIR (b) qui réalisent des bourgeonnements intrarétiniens à partir de la paroi des veinules (grossissement en encadré).



► **Fig. 3.24.** Cliché angiographique. Les AMIR réalisent un bourgeonnement à partir de la paroi des veinules et se développent au sein de territoires dont les capillaires sont totalement occlus.



► **Fig. 3.25.** Préparation de rétine à plat. On observe des proliférations vasculaires (AMIR) à partir de la paroi des veinules, bordant des territoires non perfusés (reproduite avec autorisation. Yanoff M et Fine BS. Mosby-Wolfe, 1996).

capillaires rétinien ainsi que des capillaires précédemment occlus qui se recanalisent : ceux-ci sont issus d'une artériole et se drainent dans une veinule.

● Histologie – Pathogénie – Valeur sémiologique

En histologie, une repopulation endothéliale le long de tubes de membrane basale résiduels a été observée, indiquant que les AMIR pourraient correspondre à un remodelage de vaisseaux précédemment occlus ; mais le plus souvent, elles apparaissent comme des tubes de prolifération endothéliale de novo à partir de la paroi d'une veinule (Fig. 3.25) [20, 21].

Les AMIR représenteraient un essai de revascularisation des territoires d'occlusion vasculaire et seraient une réponse néovasculaire à l'ischémie rétinienne [22]. Pour Muraoka, elles doivent être assimilées à des néovaisseaux intrarétiniens [23].

● Diagnostic différentiel

Les AMIR doivent être distinguées des microanévrismes et des télangiectasies qui se développent aux dépens des

Anomalies veineuses

● Définition

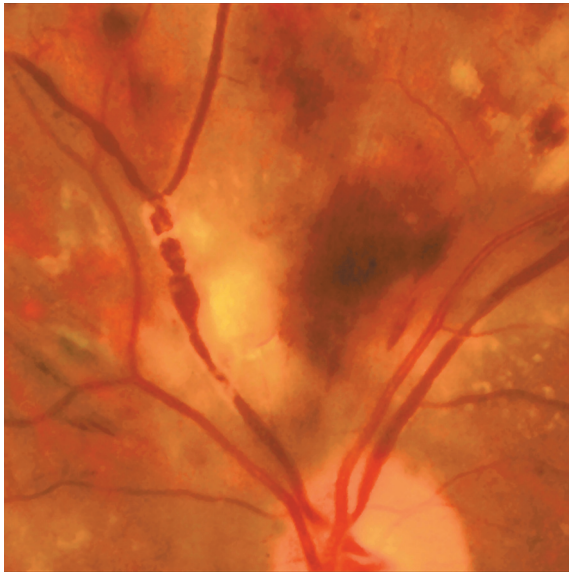
Il s'agit d'une irrégularité de calibre veineux localisée, d'une dilatation suivie d'une zone de rétrécissement (aspect en « chapelet »), de boucles veineuses ou de duplication veineuse.

Synonymes : veines moniliformes, en « chapelet ».

Termes anglais : *venous abnormalities*, *venous beadings*, *loops*.

● Diagnostic

Les anomalies veineuses au cours de la rétinopathie diabétique peuvent prendre plusieurs formes : veines en « chapelet » ou moniliformes, boucles veineuses ou zone de duplication veineuse.



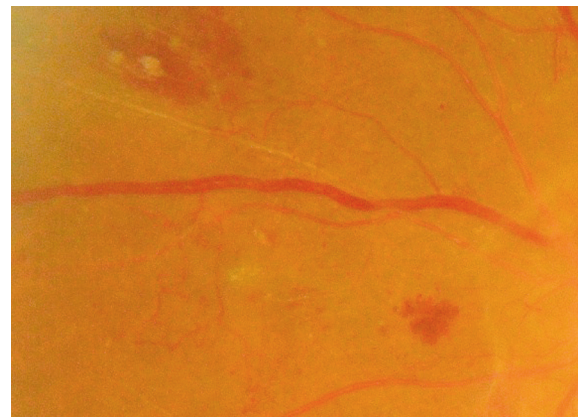
► **Fig. 3.26.** Veine moniliforme associée à une hémorragie intrarétinienne témoignant d'une ischémie rétinienne sévère.

Les veines en «chapelet» ou moniliformes représentent des segments de veinules ou de veines rétinienne dilatées associées à des zones de rétrécissement veineux (Fig. 3.26, 3.27 et 3.28). Elles sont bien visibles en ophtalmoscopie et représentent des signes indirects d'ischémie rétinienne. En angiographie, leur paroi est souvent hyperfluorescente ; ces anomalies s'observent toujours au sein de territoires étendus de non-perfusion rétinienne.

Les boucles veineuses ou les segments de veines en forme d'«oméga» sont plus rares, ainsi que les duplications veineuses. Elles se développent sur les veines de moyen ou gros calibre (Fig. 3.28, 3.29 et 3.30). Elles apparaissent également dans les zones de non-perfusion. Elles n'ont pas de valeur prédictive quant à la survenue d'une néovascularisation.



► **Fig. 3.28.** Ischémie rétinienne sévère. On observe un aspect de boucle veineuse en «oméga» sur une veine ; l'autre veine a un aspect en «chapelet» associé à une boucle veineuse et à une prolifération d'AMIR. Il existe par ailleurs des hémorragies rétinienne en «taches».



► **Fig. 3.27.** Aspect de veine en chapelet au sein d'une zone de rétine très ischémique comme en témoignent la présence d'AMIR et l'occlusion d'une artériole rétinienne.

● Évolution

Les anomalies veineuses en «chapelet» s'étendent avec l'aggravation de l'ischémie rétinienne. Elles sont prédictives de l'évolution vers la rétinopathie diabétique proliférante. La présence d'anomalies veineuses en «chapelet» dans deux quadrants de la périphérie rétinienne est un critère de préprolifération, qui expose à un risque de prolifération chiffré par l'ETDRS à 51 % à 1 an, 74 % à 3 ans et 76 % à 5 ans [24, 25].

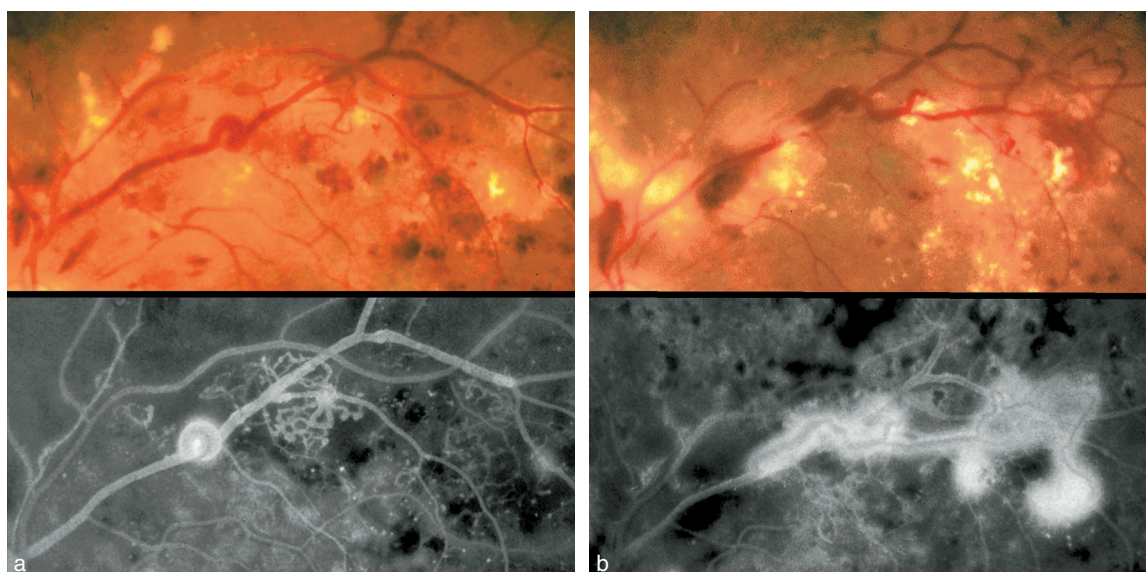
En cas de régression de l'ischémie rétinienne, ou après photocoagulation des territoires d'ischémie rétinienne, les anomalies veineuses peuvent régresser et les veines reprendre un calibre normal.

● Histologie – Pathogénie

Peu de rapports histologiques ont été publiés. Les parois des veines peuvent apparaître épaissies et hyalinisées.



► **Fig. 3.29.** Boucle veineuse sus-papillaire.



► **Fig. 3.30.** Évolution d'une boucle veineuse rétinienne.

a. En haut, photographie couleur ; en bas, angiographie en fluorescence. Boucle veineuse associée à des néovaisseaux intrarétiniens et à des hémorragies en « taches » témoignant d'une ischémie rétinienne sévère.

b. En haut, photographie couleur ; en bas, angiographie en fluorescence. Même territoire quelques mois plus tard. La boucle veineuse a disparu. Il s'est développé à la place un volumineux néovaisseau pré-rétinien.

Ces anomalies veineuses se développent toujours au sein de zones de non-perfusion capillaire sévère. Leur pathogénie n'est pas clairement élucidée.

Ischémie rétinienne

● Définition

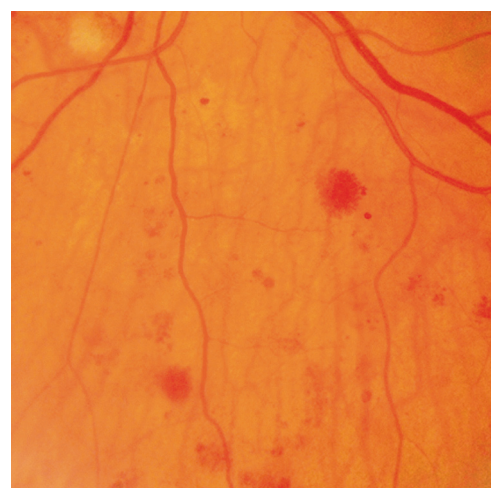
On désigne par ischémie la baisse du débit sanguin local qui devient insuffisant pour assurer les besoins métaboliques d'un tissu. Dans la rétinopathie diabétique, elle est secondaire à l'occlusion plus ou moins étendue des capillaires rétinien, voire des artérioles rétinien.

Terme anglais : *retinal ischaemia*.

● Diagnostic

L'ischémie rétinienne peut être diagnostiquée cliniquement au biomicroscope, et sur les photographies du fond d'œil par des signes indirects : hémorragies intrarétiniennes en « taches », anomalies veineuses telles que veines en « chapelet », boucles veineuses rétinien, AMIR (Fig. 3.31 et 3.32). Les nodules cotonneux traduisent une ischémie focale des fibres optiques secondaire à l'occlusion d'une artériole précapillaire. Le nombre et l'extension de ces signes permettent de quantifier l'étendue de l'ischémie rétinienne. Parfois, au sein de vastes territoires d'ischémie rétinienne, on peut observer des vaisseaux blancs déshabités, correspondant à des vaisseaux artériolaires ou artériels occlus (Fig. 3.33 et 3.34).

L'angiographie permet de visualiser les territoires d'ischémie liés à une occlusion capillaire. Dans ces territoires, on observe habituellement une hypofluorescence relative du fait de la non-perfusion du lit capillaire rétinien (Fig. 3.35). Lorsque l'ischémie rétinienne est



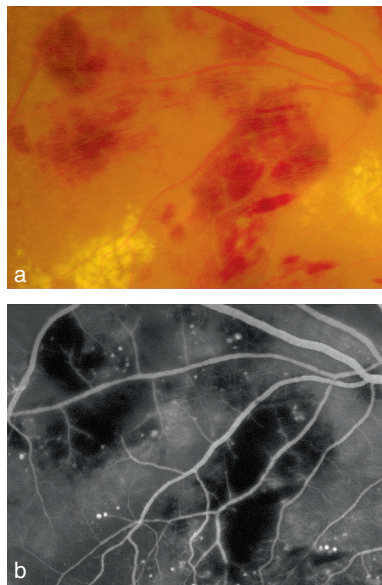
► **Fig. 3.31.** Photographie couleur de la rétine nasale inférieure d'un patient diabétique.

La présence de nombreuses hémorragies rétinien témoigne d'une ischémie rétinienne sévère.

étendue, capillaires et artérioles rétinien sont occlus, donnant un aspect de vaisseaux en « arbre mort » (Fig. 3.36). L'aspect angiographique peut être moins typique, lorsqu'il existe une prolifération de très nombreuses AMIR au sein de ces territoires, dont la diffusion masque l'hypofluorescence des territoires ischémiques : c'est le cas des rétinopathies d'évolution rapide des sujets jeunes (équilibre glycémique, grossesse, rétinopathie floride...) (Fig. 3.37).

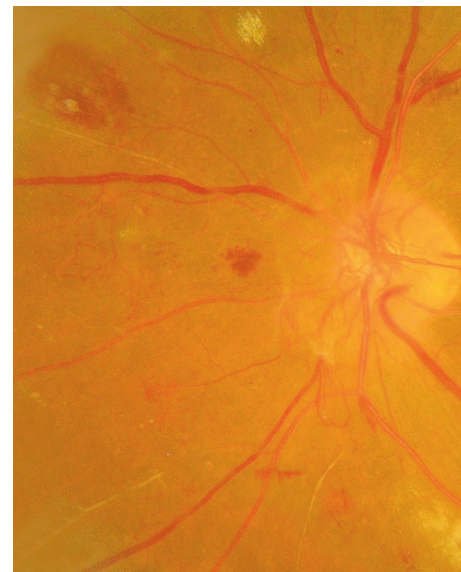
● Évolution

L'ischémie rétinienne débute très tôt au cours de l'évolution de la rétinopathie diabétique au niveau du pôle postérieur. En effet, les microanévrismes, premiers signes visibles au fond d'œil de la rétinopathie diabétique, sont les premiers témoins d'une ischémie rétinienne localisée



► **Fig. 3.32.** Cliché couleur et angiographie du même territoire.
a. Cliché couleur : de très nombreuses hémorragies rétiniennes et l'aspect de veines en chapelet témoignent d'un territoire rétinien périphérique très mal vascularisé.
b. L'angiographie confirme cette mauvaise vascularisation en montrant l'occlusion complète des capillaires rétiniens dans les territoires correspondants; les hémorragies rétiniennes profondes sont localisées au sein de ces territoires ischémiques, et sont donc de bons témoins indirects de l'ischémie rétinienne.

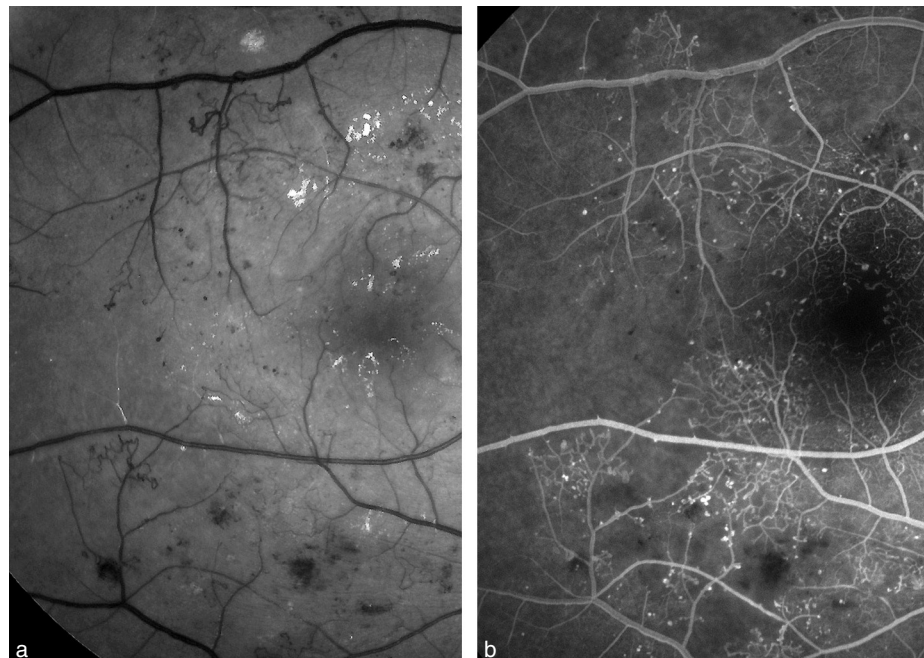
secondaire à une microzone d'occlusion capillaire. Les zones d'ischémie rétinienne s'étendent progressivement; elles débutent habituellement en nasal de la papille, puis s'étendent dans les territoires supérieur et inférieur de la périphérie rétinienne, puis dans les zones temporales. L'ischémie rétinienne peut s'étendre au



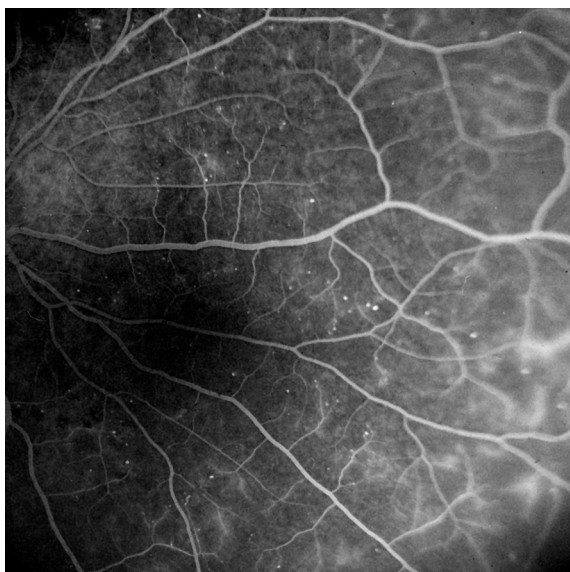
► **Fig. 3.33.** Photographie couleur d'un territoire rétinien nasal très ischémique comme en témoigne la présence de quelques hémorragies rétiniennes, mais surtout d'anomalies veineuses en chapelet et de plusieurs artérioles rétiniennes occluses. Il existe de plus des néovaisseaux prépapillaires.

pôle postérieur et être responsable d'une baisse visuelle sévère (Fig. 3.38).

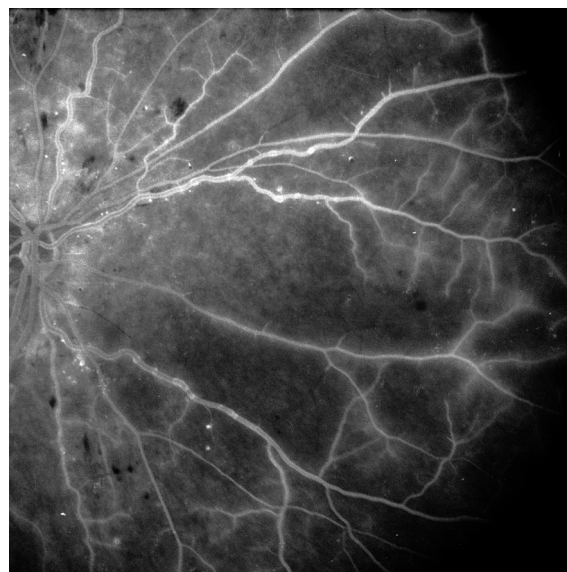
Le risque néovasculaire est proportionnel à l'étendue de la non-perfusion en moyenne périphérie rétinienne [26]. Le Diabetic Retinopathy Study (DRS), puis l'ETDRS, ont défini le stade de rétinopathie diabétique préproliférante ou rétinopathie diabétique non proliférante sévère, pour lequel il existe un risque à court ou moyen terme d'évoluer vers la néovascularisation.



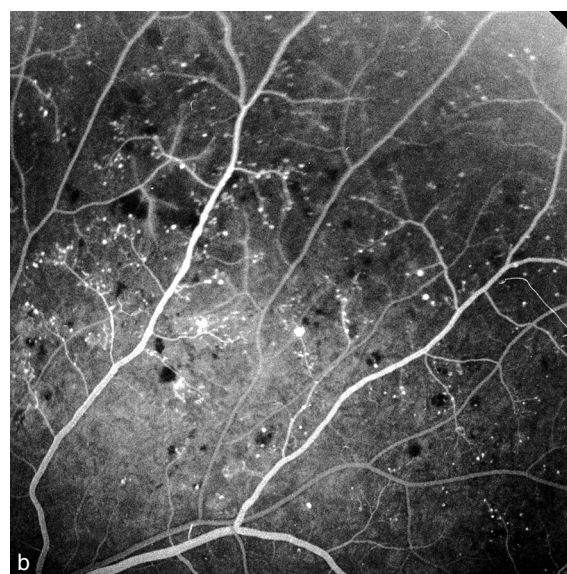
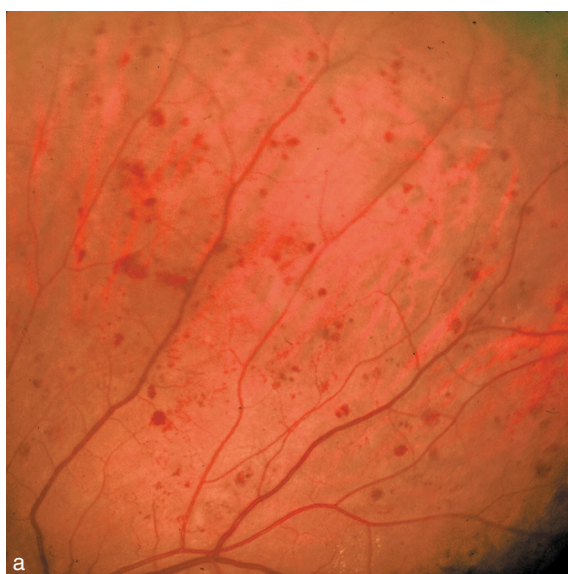
► **Fig. 3.34.** Ischémie rétinienne.
a. Cliché anérythro. Il existe une zone de rétine très ischémique localisée en temporal du pôle postérieur, comme en témoignent la disparition du réseau vasculaire rétinien normal, la présence de nombreuses AMIR et d'un néovaisseau préretinien appendu à la veine supérieure, une artériole rétinienne occluse.
b. L'angiographie confirme l'ischémie rétinienne en montrant la disparition du réseau capillaire rétinien normal et la prolifération de nombreuses AMIR et d'un probable néovaisseau préretinien.



► **Fig. 3.35. Angiographie. Ischémie rétinienne débutante.** On observe des zones peu étendues d'occlusion capillaire périphérique, quelques AMIR et une diffusion de fluorescéine à partir de la paroi des capillaires rétinien périphériques.



► **Fig. 3.36. Angiographie. Ischémie très sévère de la périphérie rétinienne.** Les vaisseaux artériels ont un aspect en « arbre mort ». Les veines ont un aspect moniliforme. Il existe quelques hémorragies rétinien en « taches » en périphérie de la rétine et des AMIR au pôle postérieur.



► **Fig. 3.37. Rétinopathie diabétique non proliférante sévère ou préproliférante.**
 a. Photographie en couleurs de la périphérie temporelle supérieure. On observe de très nombreuses hémorragies rétinien en « taches » et des AMIR.
 b. Angiographie du même territoire. Les multiples hyperfluorescences punctiformes correspondent, non pas à des microanévrismes, mais bien à des AMIR, car il s'agit de petits bourgeonnements des parois veinulaires. La présence de ces AMIR traduit une ischémie sévère de ce territoire rétinien. Elle suffit à elle seule à poser le diagnostic de rétinopathie diabétique non proliférante sévère ou préproliférante.

Il a été défini sur des critères ophtalmoscopiques, par la présence d'au moins un des critères suivants :

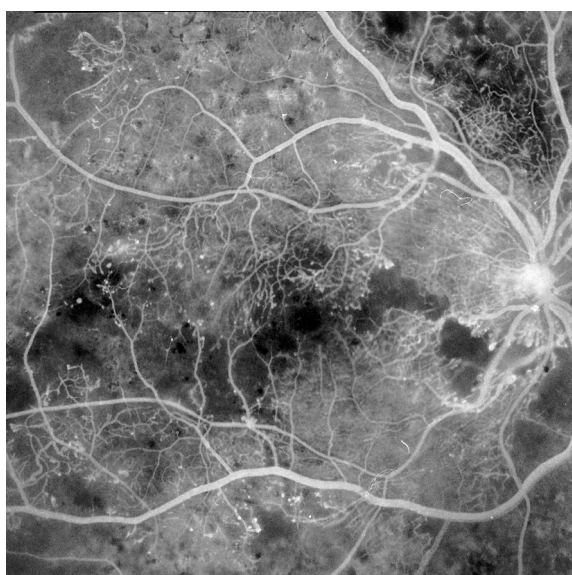
- présence d'hémorragies rétinien dans quatre quadrants de la moyenne périphérie rétinienne ;
- et/ou veines en « chapelet » dans deux quadrants ;
- et/ou AMIR modérément sévères dans un quadrant.

Il n'y a pas de critère angiographique correspondant. À ce stade, il existe un risque de prolifération néovasculaire chiffré par l'ETDRS à 51 % à 1 an (dont 17 % de forme à « haut risque de cécité ») ; le risque est de 71 % à 3 ans et 80 % à 5 ans [27, 28].

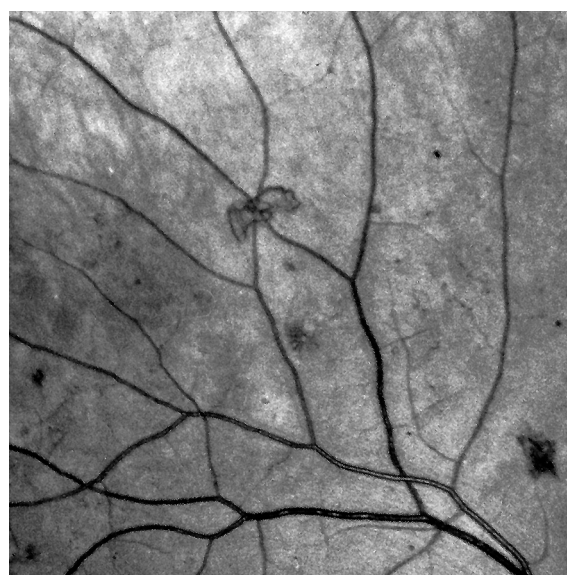
On peut observer parfois une reperméabilisation des capillaires occlus correspondant à une amélioration de la rétinopathie diabétique, en particulier après rééquilibration glycémique, au décours d'une grossesse, ou après correction d'une hypertension artérielle [29].

● Histologie – Pathogénie (cf. chapitre 2)

Conséquences tissulaires de l'ischémie rétinienne : la non-perfusion rétinienne provoque des degrés variables d'altération tissulaire liée à l'ischémie. Lorsque les territoires capillaires non perfusés sont bordés de dilatation



► **Fig. 3.38.** Ischémie étendue du pôle postérieur, en partie masquée par la prolifération de nombreuses AMIR, dans le cadre d'une rétinopathie diabétique proliférante.



► **Fig. 3.39.** Néovaisseaux pré rétiniens débutants dont la taille est inférieure à 1/2 surface papillaire.

ou de proliférations d'AMIR, on peut observer un épaissement de la rétine et une exsudation, car l'ischémie conduit à la rupture de la barrière hématorétinienne de voisinage. Lorsque l'ischémie est chronique, la rétine devient amincie et atrophique, les vaisseaux sont engainés et obstrués. En histologie, il existe une mort cellulaire affectant les cellules ganglionnaires et une proportion importante des cellules bipolaires. Les photorécepteurs ne semblent pas affectés par la non-perfusion des vaisseaux rétiniens.

Néovaisseaux pré rétiniens et pré papillaires

● Définition

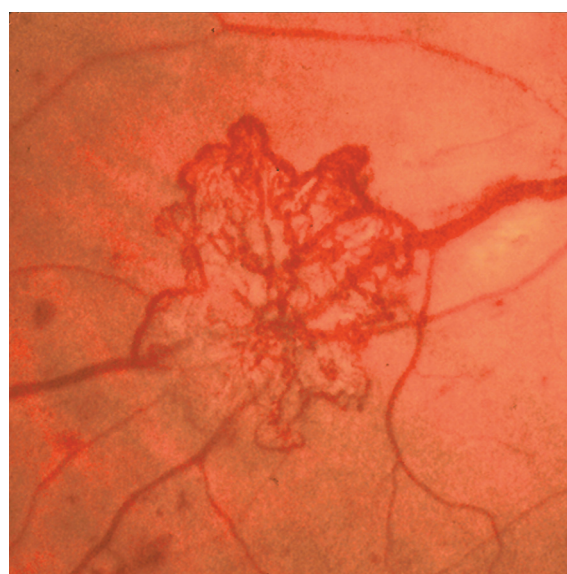
Ce sont des proliférations néovasculaires à la surface de la rétine (prérétiniens) ou de la papille (prépapillaires), en réponse à l'ischémie rétinienne.

Termes anglais : *newvessels elsewhere* (NVE), *newvessels on the disk* (NVD).

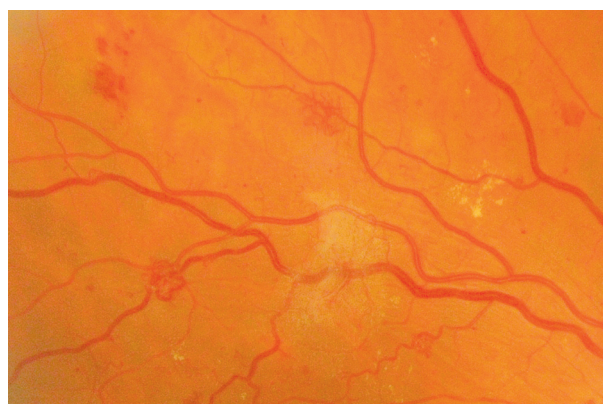
● Diagnostic

À l'examen du fond d'œil, les néovaisseaux se présentent sous forme d'un lacis vasculaire rouge, en avant de la rétine (néovaisseau prérétinien) ou de la papille (néovaisseau prépapillaire). Leur taille est variable (Fig. 3.39, 3.40 et 3.41). Initialement, les néovaisseaux prérétiniens ne sont qu'un bourgeonnement vasculaire issu d'une veine; ils augmentent progressivement de taille, se ramifient, et peuvent réaliser de vastes proliférations en « éventail » à partir d'un vaisseau afférent (Fig. 3.42, 3.43 et 3.44).

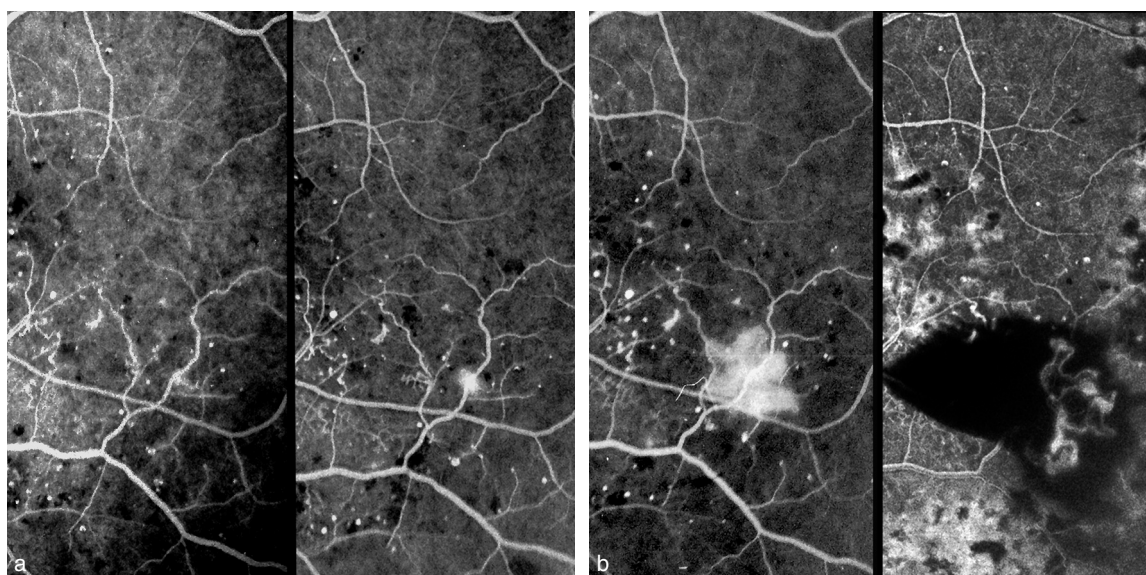
Ils peuvent siéger sur la papille et le long des arcades vasculaires rétiniennes, ainsi qu'en moyenne périphérie rétinienne. Les néovaisseaux de l'extrême périphérie sont rares dans la rétinopathie diabétique.



► **Fig. 3.40.** Néovaisseau prérétinien de grande taille, supérieure à 1/2 surface papillaire.



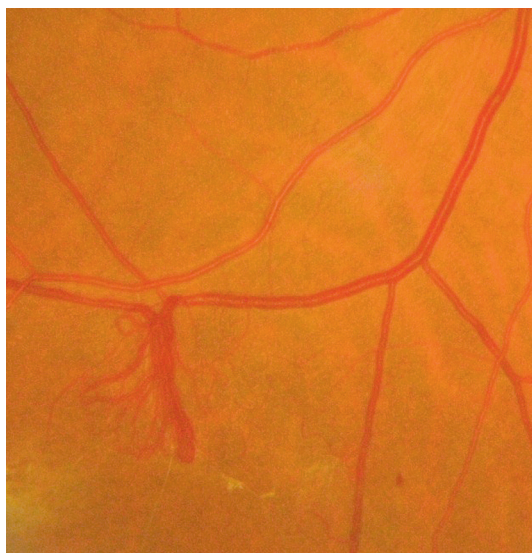
► **Fig. 3.41.** Néovaisseaux prérétiniens de grande taille associés à une zone de fibrose prérétinienne.



► **Fig. 3.42. Formation d'un néovaisseau.**

a. À gauche, bourgeonnement de petite taille au niveau de la paroi d'une veinule. À droite, néovaisseau débutant. Ce bourgeonnement a augmenté de taille, et laisse maintenant diffuser la fluorescéine.

b. À gauche, néovaisseau pré-rétinien constitué. La prolifération néovasculaire a maintenant franchi la limitante interne, et se développe à la surface de la hyaloïde postérieure. Le vitré n'est pas décollé et le néovaisseau s'étale à la surface de la rétine. À droite, le vitré s'est décollé partiellement au niveau du néovaisseau causant une traction sur celui-ci. Il en a résulté une hémorragie pré-rétinienne localisée entre la rétine et la hyaloïde postérieure à laquelle le néovaisseau reste adhérent.



► **Fig. 3.43. Photographie couleur montrant une boucle veineuse à partir de laquelle s'est développé un néovaisseau pré-rétinien.**

Lorsqu'ils sont de petite taille, le diagnostic ophtalmoscopique des néovaisseaux peut être difficile : on peut s'aider du filtre vert de la lampe à fente qui augmente le contraste. Les néovaisseaux s'accompagnent d'un support fibrogliol, d'importance variable, parfois à peine visible, parfois exubérant. La fibrose pré-rétinienne est facilement visible à l'examen du fond d'œil. Elle se développe à la fois à la surface de la rétine et de la hyaloïde postérieure, et prédomine le long de l'arcade des vaisseaux temporaux ; au maximum, elle réalise une arcade autour du pôle postérieur.

L'aspect des néovaisseaux varie en fonction de l'état du vitré. En effet, une fois qu'ils ont traversé la limitante

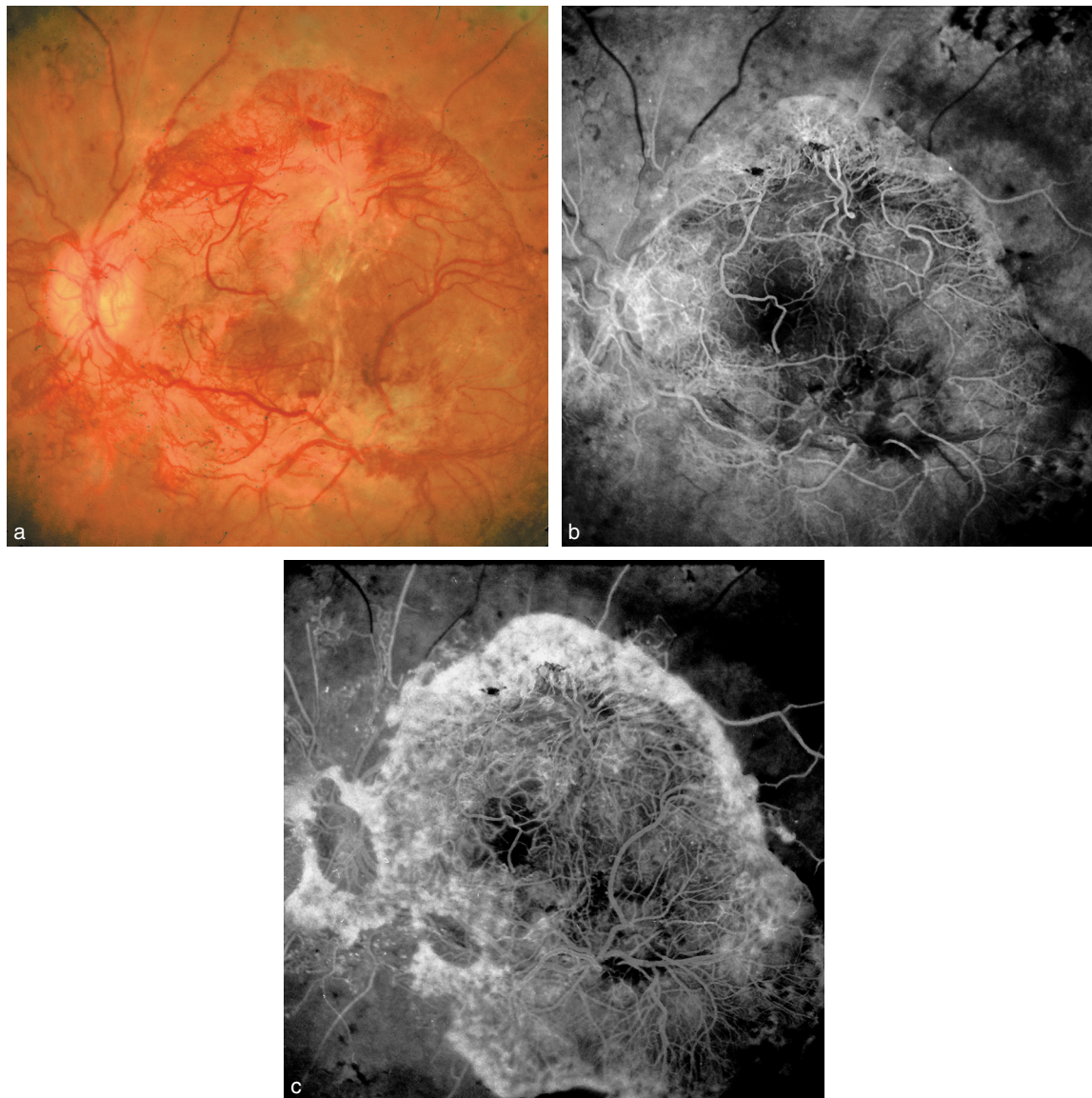
interne de la rétine, les néovaisseaux se développent dans le cortex vitréen postérieur, qui leur sert d'échafaudage (Fig. 3.45). Lorsque la hyaloïde postérieure n'est pas décollée, les néovaisseaux s'étalent à la surface de la rétine. Le décollement de la hyaloïde postérieure attire les néovaisseaux en avant du plan rétinien, ce qui exerce une traction sur leur pédicule, causant éventuellement une hémorragie pré-rétinienne (Fig. 3.42). En présence d'un décollement du vitré complet, il est rare d'avoir une prolifération néovasculaire sur la rétine, mais une rubéose irienne reste possible.

L'angiographie permet de détecter des néovaisseaux débutants qui pourraient échapper à l'examen du fond d'œil. Ils sont en général situés à proximité ou au bord postérieur des territoires de non-perfusion. Ils s'imprègnent dès le temps veineux précoce de l'angiographie et laissent diffuser le colorant de façon intense (Fig. 3.46). Lorsque les néovaisseaux sont plus évolués, ils se composent de vaisseaux afférents et efférents et d'une frange de prolifération faite de néocapillaires. Ils sont habituellement en dérivation sur une veine ou une veinule, mais peuvent contracter ultérieurement une alimentation artérielle. Les vaisseaux nourriciers sont en général matures et ne laissent pas diffuser le colorant. En revanche, la frange capillaire est largement perméable à la fluorescéine (Fig. 3.44).

Les néovaisseaux pré-rétiniens débutants doivent être différenciés des AMIR qui restent intrarétiniennes et diffusent peu, mais ils sont souvent considérés comme étant des néovaisseaux intrarétiniens.

● Évolution

La taille des néovaisseaux conditionne la sévérité de la (Fig. 3.47, 3.48 et 3.49) rétinopathie diabétique proliférante (cf. Chapitre 4). La rapidité de leur croissance est variable, elle peut être très lente, en particulier chez les sujets âgés, mais parfois, les néovaisseaux se



► **Fig. 3.44.** Vaste prolifération néovasculaire recouvrant le pôle postérieur.
 a. Photographie en couleurs. La prolifération néovasculaire s'est développée en avant du plan rétinien, dans le cortex vitréen postérieur qui n'est pas décollé. La composante fibreuse de la prolifération est peu importante.
 b. Angiographie. Les néovaisseaux sont constitués d'un tronc vasculaire de gros diamètre, ne laissant pas diffuser la fluorescéine.
 c. En revanche, la frange capillaire périphérique laisse diffuser la fluorescéine.



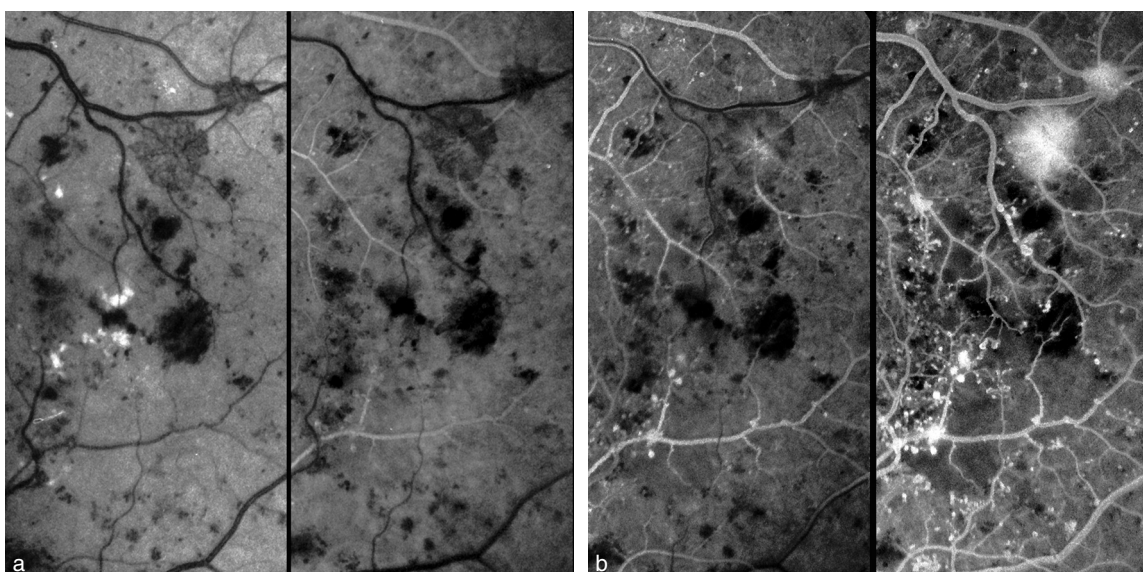
► **Fig. 3.45.** Coupe histologique de la rétine colorée à l'acide périodique Schiff, montrant des néovaisseaux issus d'une veinule rétinienne et accolés à la hyaloïde postérieure (reproduite avec autorisation. Yanoff M et Fine BS. Mosby-Wolfe, 1996).

développent très rapidement comme dans les rétinopathies diabétiques florides des sujets jeunes [30].

Tant que le vitré n'est pas décollé du pôle postérieur, les néovaisseaux sont asymptomatiques. Mais en se décollant, la hyaloïde postérieure crée une traction sur la frange et les pédicules néovasculaires entraînant un saignement dans la cavité vitréenne (Fig. 3.50), voire un décollement de rétine par traction.

Les néovaisseaux involuent habituellement après photocoagulation panrétinienne.

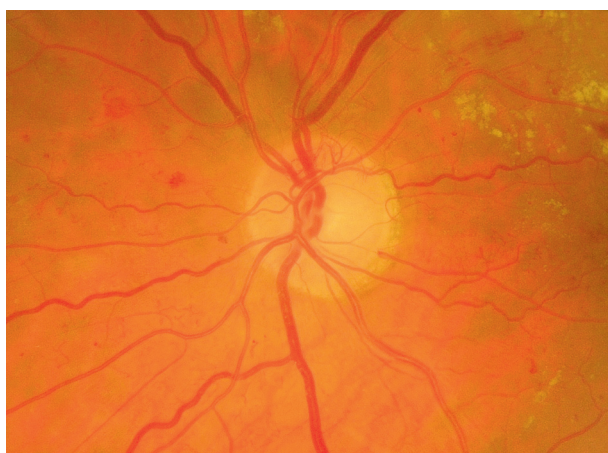
En revanche, la fibrose n'involue pas lorsque les néovaisseaux disparaissent ; elle reste stable, et peut même augmenter malgré l'involution des néovaisseaux (Fig. 3.51). On observe assez souvent ce phénomène au cours de la photocoagulation panrétinienne. De plus, la fibrose peut se contracter, et sa composante prérétinienne, lorsqu'elle



► **Fig. 3.46.** Séquence angiographique centrée sur les néovaisseaux pré-rétiniens.

a. À gauche, cliché en lumière verte : on observe deux bouquets de néovaisseaux pré-rétiniens. À droite, temps artériel de l'angiographie : les néovaisseaux restent sombres.

b. À gauche, temps veineux précoce : début du remplissage des néovaisseaux pré-rétiniens, la fluorescéine arrivant dans le néovaisseau par son tronc vasculaire central. À droite, temps veineux tardif : les néovaisseaux sont totalement injectés, et il existe un début de diffusion de la fluorescéine à partir de la frange capillaire des néovaisseaux.



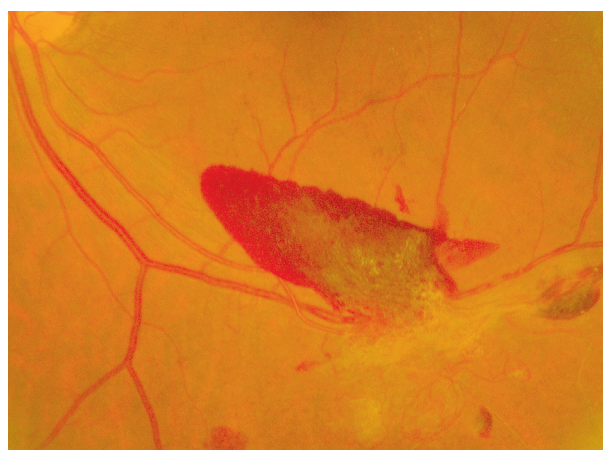
► **Fig. 3.47.** Néovaisseaux prépapillaires de petite taille (< 1/2 surface papillaire).



► **Fig. 3.48.** Néovaisseaux prépapillaires de grande taille (> 1/2 surface papillaire).



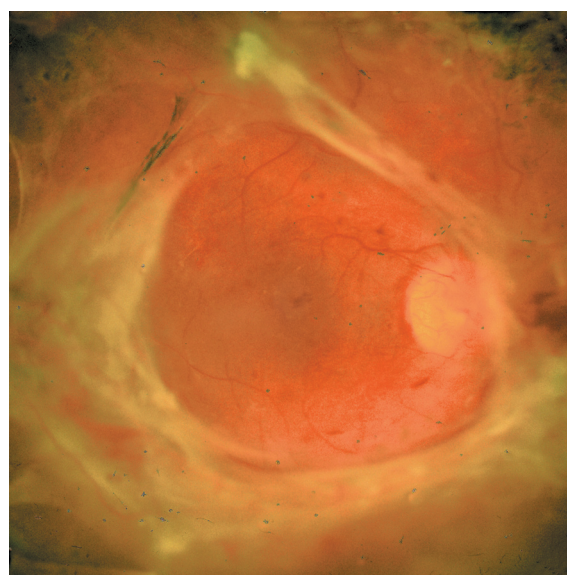
► **Fig. 3.49.** Néovaisseaux prépapillaires de grande taille (> 1/2 surface papillaire).



► **Fig. 3.50.** Néovaisseau pré-rétinien de grande taille associé à une fibrose pré-rétinienne, et une hémorragie rétro-hyaloidienne. Un décollement partiel du vitré au niveau du néovaisseau a entraîné un saignement à partir de celui-ci, qui s'est localisé entre la rétine et le néovaisseau.



► **Fig. 3.51.** Fibrose préretinienne étendue, s'étendant de la papille le long des vaisseaux temporaux supérieurs et réalisant une arcade autour du pôle postérieur. Les néovaisseaux ont été inactivés par la photocoagulation pan-rétinienne. La fibrose n'entraîne pas de décollement de rétine tractionnel et ne justifie pas une vitrectomie; notons cependant une discrète déformation maculaire provoquée par la fibrose.



► **Fig. 3.52.** Volumineuse fibrose préretinienne développée autour du pôle postérieur et entraînant un décollement de rétine tractionnel soulevant la macula. C'est une indication à la vitrectomie.

se contracte, peut entraîner une traction sur la macula et une ectopie maculaire. Au maximum, sa contraction tangentielle et vitréorétinienne peut entraîner un décollement de rétine (Fig. 3.52).

● Histologie – Pathogénie – Valeur sémiologique

Histologie : les néovaisseaux de la rétinopathie diabétique sont constitués d'un tube de cellules endothéliales bien différenciées provenant de la prolifération des cellules endothéliales de la paroi d'une veinule, entourées d'une membrane basale [31]. Au niveau de la frange de prolifération capillaire, les cellules endothéliales sont dépourvues de système de jonction, et pour certaines, fenestrées, ce qui explique la diffusion intense de fluorescéine observée en angiographie. Elles s'accompagnent d'un support fibrogial. Secondairement, les cellules endothéliales se modifient et des systèmes de jonction se développent, expliquant que le tronc vasculaire des néovaisseaux de grande taille ne laisse plus diffuser la fluorescéine. Des péricytes apparaîtraient dans les néovaisseaux matures. L'involution des néovaisseaux s'accompagne d'une perte des cellules endothéliales et de phénomènes thrombotiques intraluminaux [32, 33].

Pathogénie : la rétine ischémique synthétiserait des facteurs de croissance angiogéniques et ces substances, diffusant dans le vitré, provoqueraient le bourgeonnement de néovaisseaux à partir des veines adjacentes aux zones ischémiques [34-37]. Le principal stimulus de ce bourgeonnement semble être le *vascular endothelial cell growth factor* (VEGF). L'*insulin growth factor 1* (IGF 1), les *fibroblast growth factors* (FGF) sont également suspectés de participer à la néovascularisation. D'autres facteurs jouent probablement un rôle dans la néovascularisation : l'état hormonal (le

risque de néovascularisation est plus élevé au cours de la puberté et au cours de la grossesse) et le vitré (un décollement postérieur du vitré complet offre une protection contre la croissance des néovaisseaux dans le vitré) essentiellement.

Valeur sémiologique : les néovaisseaux constituent une réponse à l'ischémie rétinienne. Par l'analyse de montages angiographiques, Shimizu a montré que le risque néovasculaire était proportionnel à l'étendue de la non-perfusion rétinienne, les néovaisseaux prépapillaires apparaissant lorsqu'il existe une ischémie sévère d'au moins deux quadrants de la périphérie rétinienne [38].

● Diagnostic différentiel

La papillopathie diabétique est une entité rare qui doit être distinguée des néovaisseaux prépapillaires [39, 40]. Elle survient habituellement chez des sujets jeunes, diabétiques de type 1, ayant un diabète de longue durée. Elle se caractérise par une baisse visuelle d'intensité variable associée à un œdème papillaire uni- ou bilatéral, hyperhémique, et à une dilatation des capillaires épipapillaires. Le diagnostic angiographique avec des néovaisseaux prépapillaires débutants peut être difficile. Elle s'associe à une rétinopathie diabétique de sévérité variable. L'examen du champ visuel montre un élargissement de la tache aveugle. Le pronostic fonctionnel est habituellement favorable avec récupération visuelle et disparition spontanée de l'œdème papillaire en quelques mois. Cependant, des cas ont été décrits, survenus chez des diabétiques de type 2 plus âgés, ou avec un pronostic fonctionnel plus réservé.

La néovascularisation préretinienne ou prépapillaire n'est pas spécifique de la rétinopathie diabétique. Elle peut compliquer toutes les affections vasculaires rétinienues ischémiques, mais aussi inflammatoires.

Étiologie des néovaisseaux prérétiniens et prépapillaires

Maladies vasculaires

- Rétinopathie diabétique
- Occlusions veineuses rétiniennes
- Occlusions de branche artérielle rétinienne
- Syndromes oculo-ischémiques (sténose carotidienne ++)
- Syndromes d'hyperviscosité
- Hémoglobinopathies (drépanocytose, anémie, hyper-éosinophilie, leucémies)
- Rétinopathie des prématurés
- Rétinopathie hypertensive

Occlusions vasculaires inflammatoires

- Maladie de Eales
- Lupus érythémateux disséminé
- Sarcoïdose, maladie de Behçet
- Vasculites idiopathiques

Maladies inflammatoires oculaires

- Sarcoïdose
- Pars planite
- Uvéites toxoplasmiques
- Hyalite chronique

Autres causes

- Tumeurs (mélanome choroïdien)
- Maladie de von Hippel-Lindau
- Vitréorétinopathie exsudative dominante familiale
- Décollement de rétine chronique

diagnostiquer un œdème maculaire, sauf s'il existe une accumulation cystoïde; en effet, celle-ci s'accompagne toujours d'un épaissement maculaire. En revanche, une simple diffusion de fluorescéine sans épaissement rétinien n'est pas un œdème maculaire (Fig. 3.53).

L'estimation biomicroscopique de l'épaisseur rétinienne est subjective et l'examen clinique permet seulement de diagnostiquer des épaissements supérieurs à 1,6 fois la normale [41]. L'OCT permet maintenant une évaluation objective de l'épaississement rétinien (cf. chapitre 5).

On peut distinguer deux aspects de l'œdème maculaire : l'œdème maculaire localisé ou focal, le plus souvent entouré d'exsudats, et l'œdème maculaire diffus de la région centrale, ces deux aspects pouvant coexister dans un même fond d'œil [40].

L'œdème maculaire focal ou localisé est secondaire à une diffusion focale à partir d'un ou plusieurs microanévrismes, ou d'AMIR (Fig. 3.54). Il est le plus souvent associé à des exsudats organisés en « couronne » autour des microanévrismes dont ils sont issus (exsudats circinés), mais les exsudats peuvent être absents (Fig. 3.55). Les exsudats ont tendance à s'accumuler près de la foveola. Lorsqu'ils s'accumulent dans une foveola œdémateuse, ils peuvent réaliser un placard exsudatif fovéolaire, de mauvais pronostic visuel.

L'œdème maculaire diffus de la région centrale est secondaire à une hyperperméabilité étendue à tout le lit capillaire maculaire. Il peut avoir un aspect non cystoïde ou être organisé en logettes cystoïdes (Fig. 3.56 et 3.58). Biomicroscopiquement, l'œdème maculaire diffus se traduit par un épaissement rétinien maculaire étendu, dont les limites sont difficiles à préciser. Des logettes cystoïdes sont parfois détectables au biomicroscope en fente lumineuse, et par rétro-illumination.

En angiographie, il existe une diffusion étendue de la fluorescéine à partir des capillaires maculaires dans le tissu rétinien; l'angiographie peut montrer sur les clichés tardifs, à 10 minutes, une accumulation du colorant à contours bien définis dans les logettes cystoïdes. La présence d'une logette centrale, fovéolaire, est un élément de gravité.

L'OCT permet un diagnostic objectif de l'œdème maculaire [43, 44]. Il se traduit par un épaissement de la rétine maculaire, avec une augmentation de l'hyporéflexivité des couches externes de la rétine traduisant l'accumulation de liquide dans ces couches. Les logettes cystoïdes apparaissent sous forme de cavités kystiques optiquement vides. Dans 15 % des cas d'OM, un décollement séreux rétinien, non visible en biomicroscopie, est présent (Fig. 3.58). La pathogénie et la valeur pronostic de ce DSR ne sont pas claires, mais il ne semble pas avoir de valeur pronostique péjorative.

Enfin, l'OCT est très utile pour visualiser la jonction vitréomaculaire. Un décollement périfovéolaire de la hyaloïde postérieure témoignant d'un décollement postérieur du vitré débutant est fréquemment visible (Fig. 3.60). Dans ce cas, la hyaloïde postérieure est fine, peu réfléchive. Dans certains cas, qui restent rares, l'OCT permet d'objectiver un syndrome de traction vitréomaculaire (OM tractionnel) : la hyaloïde postérieure apparaît épaissie, hyperréflexive, et reste adhérente au sommet de la fovéa (Fig. 3.61).

Œdème maculaire

● Définition

C'est une accumulation de liquide extra-cellulaire dans la rétine maculaire, entraînant son épaissement. L'œdème maculaire résulte d'une diffusion anormale de constituants plasmatiques par rupture de la barrière hématorétinienne interne.

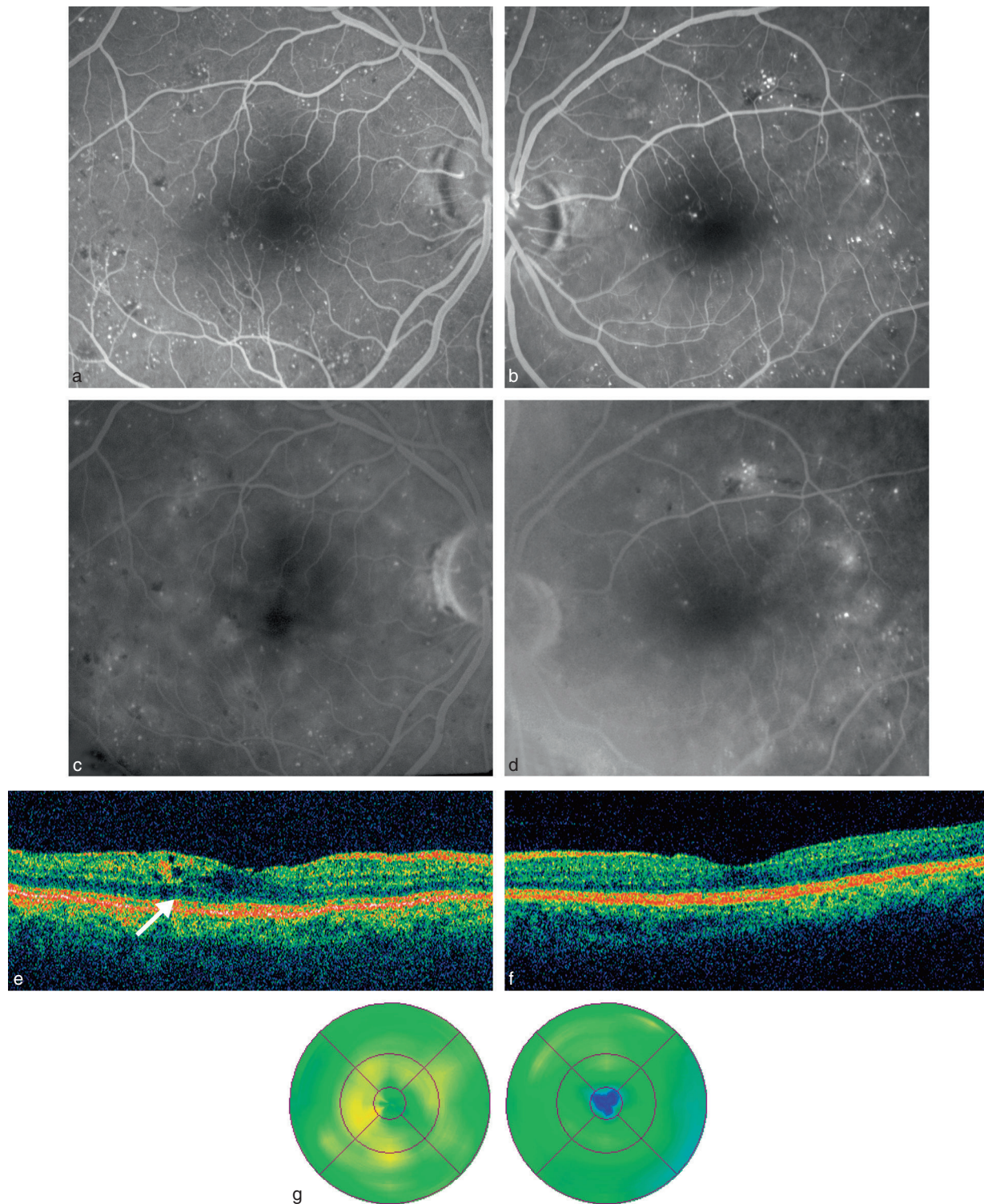
ATTENTION, une diffusion en angiographie sans épaissement rétinien n'est pas un œdème maculaire.

Terme anglais : *macular edema*.

● Diagnostic

L'œdème maculaire est défini cliniquement par un épaissement rétinien observé par l'examen biomicroscopique dans la région maculaire. Lorsqu'il est modéré, l'épaissement peut être difficile à diagnostiquer : on peut s'aider de verres de contact tels que la partie centrale du verre de Goldmann, et surtout de verres tels que le Centralis® direct (Volk), ou des lentilles non-contact de 60, 78, ou 90 dioptries.

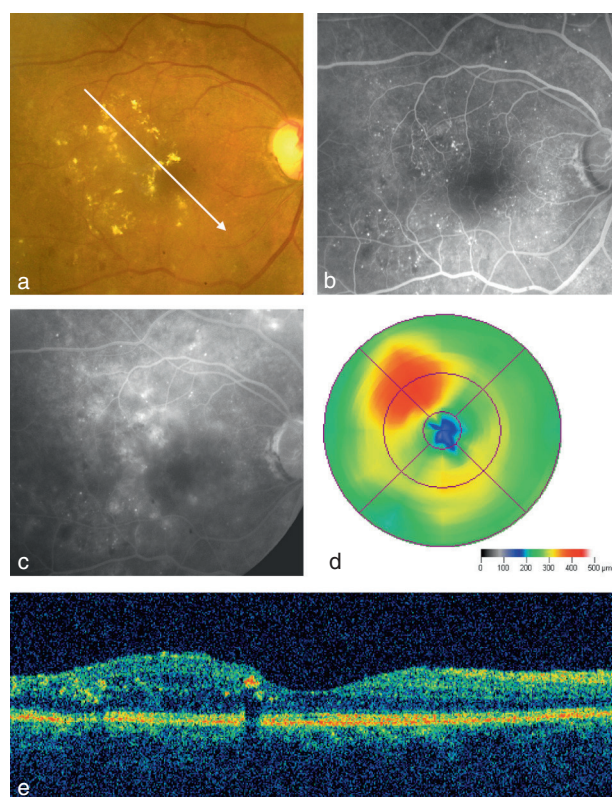
L'angiographie en fluorescence permet de visualiser les diffusions de colorant dans la rétine à partir de la paroi des capillaires rétiniens altérés, mais ne suffit pas à



► **Fig. 3.53.** Angiographie à la fluorescéine et OCT des deux yeux d'un patient avec rétinopathie diabétique non proliférante modérée. a, b, c et d. Les clichés précoces et tardifs de l'angiographie en fluorescence montrent d'assez nombreux microanévrismes et une diffusion modérée de colorant dans les deux maculae. e et f. Les coupes OCT horizontales montrent la présence de cavités kystiques intrarétiniennes dans l'œil droit (flèches). Le profil fovéolaire de l'œil gauche est normal. g. L'épaisseur moyenne centrale est légèrement augmentée dans l'œil droit (251 μ), mais normale à l'œil gauche (187 μ). Dans ce cas, l'OCT a détecté un œdème maculaire débutant dans un seul œil, bien que l'angiographie en fluorescence montrait une intensité de diffusion de colorant identique dans les deux yeux.

On observe parfois sur les clichés en lumière bleue un defect au sein du pigment xanthophile, et sur les clichés précoces de l'angiographie une hyperfluorescence anormale dont la topographie correspond à celle d'une logette centrale visible sur les clichés

tardifs de l'angiographie; cet aspect correspond à un refoulement du pigment jaune par la logette cystoïde, et est réversible avec la disparition de la logette centrale; il n'a aucune valeur pronostique (Fig. 3.59) [45].



► **Fig. 3.54.** Œdème maculaire focal modéré entouré d'exsudats multifocaux.

a. Photographie couleur du fond d'œil montrant de nombreux exsudats lipidiques qui encochent la fovéa et prédominant en temporal de la macula.

b et c. Angiographie à la fluorescéine montrant une diffusion prédominant en temporal du pôle postérieur, et provenant principalement de microanévrismes temporomaculaires.

d. Cartographie maculaire montrant que l'épaississement rétinien focal est à son maximum dans la partie supéro-temporale de la fovéa. Le code couleur indique que l'épaisseur fovéale est dans les limites de la normale (bleu).

e. Coupe de 6 mm montrant l'épaississement rétinien temporo-maculaire, une hyperréflexivité localisée témoigne de la présence d'un exsudat.

● Formes cliniques

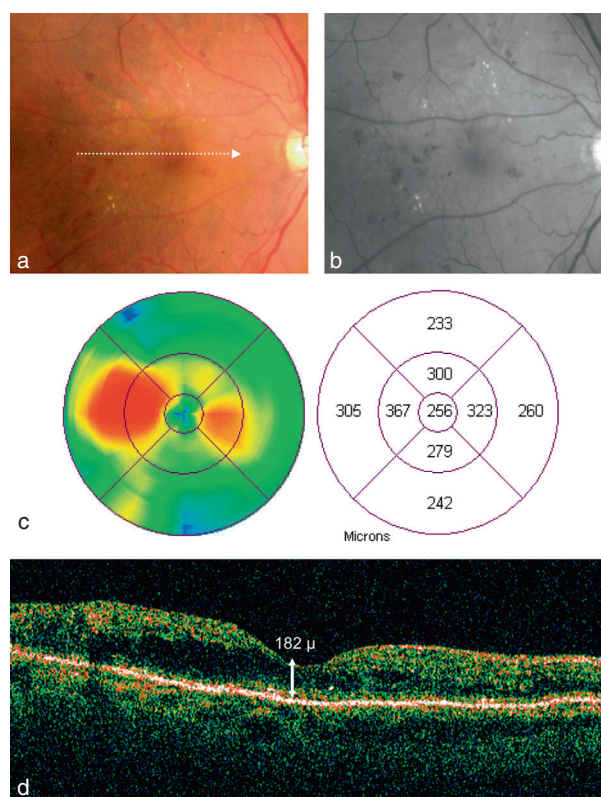
On peut distinguer :

- œdème maculaire focal avec ou sans exsudats (Fig. 3.54, 3.55);
- œdème maculaire diffus (Fig. 3.56, et 3.58);
- œdème maculaire mixte associant une composante focale et une composante diffuse (Fig. 3.57 et 3.60);
- œdème maculaire associé à une maculopathie ischémique;
- œdème maculaire diffus tractionnel (Fig. 3.61).

● Évolution

La dégradation visuelle qui accompagne l'œdème maculaire est lente et progressive. Parfois, on observe une fluctuation de l'œdème maculaire, c'est-à-dire sa disparition au moins transitoire, qui traduit sa possible sensibilité aux fluctuations glycémiques ou volémiques [46, 47]. Cette possible amélioration spontanée souligne l'absence d'urgence à photocoaguler un œdème maculaire, mais est certainement plus fréquente chez le diabétique jeune que chez le diabétique âgé.

Lorsque l'œdème maculaire est important, il peut s'accompagner d'un décollement séreux rétinien. Lorsqu'il



► **Fig. 3.55.** Œdème maculaire focal modéré avec peu d'exsudats.

a et b. Photographie anérythro et couleur du pôle postérieur montrant des hémorragies intrarétiniennes, des microanévrismes, et quelques exsudats.

c. Cartographie rétinienne : la cartographie couleur montre deux foyers d'épaississement rétinien respectivement sur les bords nasal et temporal de la macula. L'épaisseur fovéolaire centrale est normale (182 µ), mais l'épaisseur fovéale moyenne (dans les 1000 µ centraux) est plus élevée que la normale (256 µ).

d. Coupe horizontale de 6 mm, l'épaississement rétinien est plus patent sur le côté temporal que sur le côté nasal de la macula. La dépression fovéolaire est encore présente.

est étendu et visible en biomicroscopie, la vision est habituellement effondrée ; son traitement est difficile, et même en cas de résorption, il persiste des altérations de l'épithélium pigmentaire maculaire.

● Histologie – Pathogénie

Histologie [48-50] (Fig. 3.62) : les liquides s'accumulent principalement dans le secteur extracellulaire de la rétine, au niveau des couches plexiforme externe et nucléaire interne. Lorsqu'il est important, l'œdème s'organise en kystes au sein de la couche plexiforme externe ou couche des fibres de Henle (œdème cystoïde), et peut même parfois s'accumuler sous la rétine (décollement séreux rétinien). Pour certains, l'accumulation de liquides se ferait essentiellement à l'intérieur des cellules de Müller.

Pathogénie : l'œdème maculaire traduit une rupture de la barrière hématorétinienne interne au niveau des capillaires rétinien, non compensée par les mécanismes de réabsorption au niveau des capillaires sains et de l'épithélium pigmentaire. Il est possible qu'il s'y ajoute un dysfonctionnement de la barrière hématorétinienne externe.

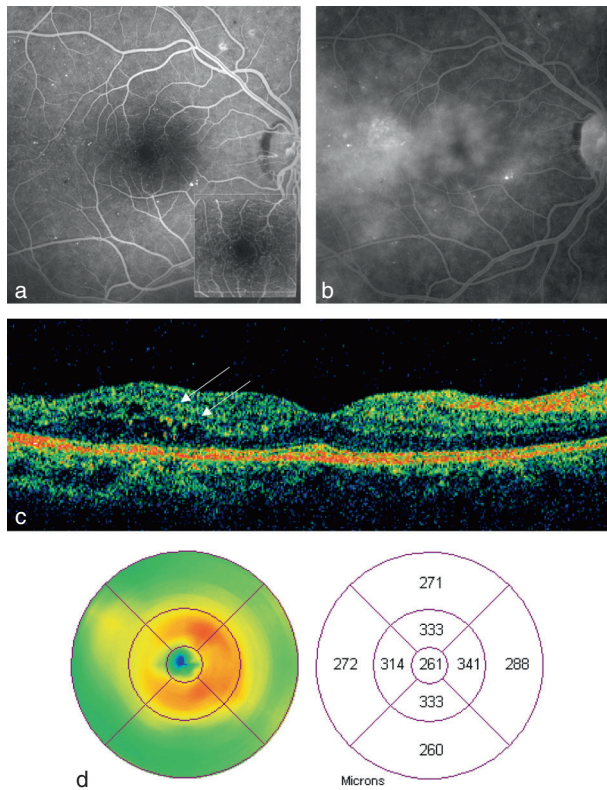


Fig. 3.56. Œdème maculaire diffus débutant.
a et b. Angiographie à la fluorescéine montrant une dilatation capillaire (détail) et quelques microanévrismes. Au temps tardif, diffusion de colorant non-cystoïde étendue à la région maculaire. c. La coupe OCT horizontale montre un épaississement rétinien diffus, avec atténuation de la dépression fovéolaire et élargissement des espaces entre les bandes d'hyperreflectivité des couches rétinienne (flèches). Cavités cystoïdes dans la couche nucléaire externe. d. Cartographie rétinienne : la cartographie couleur montre un épaississement rétinien surtout péricentral mais l'épaisseur fovéale moyenne est plus élevée que la normale à 261 µm.

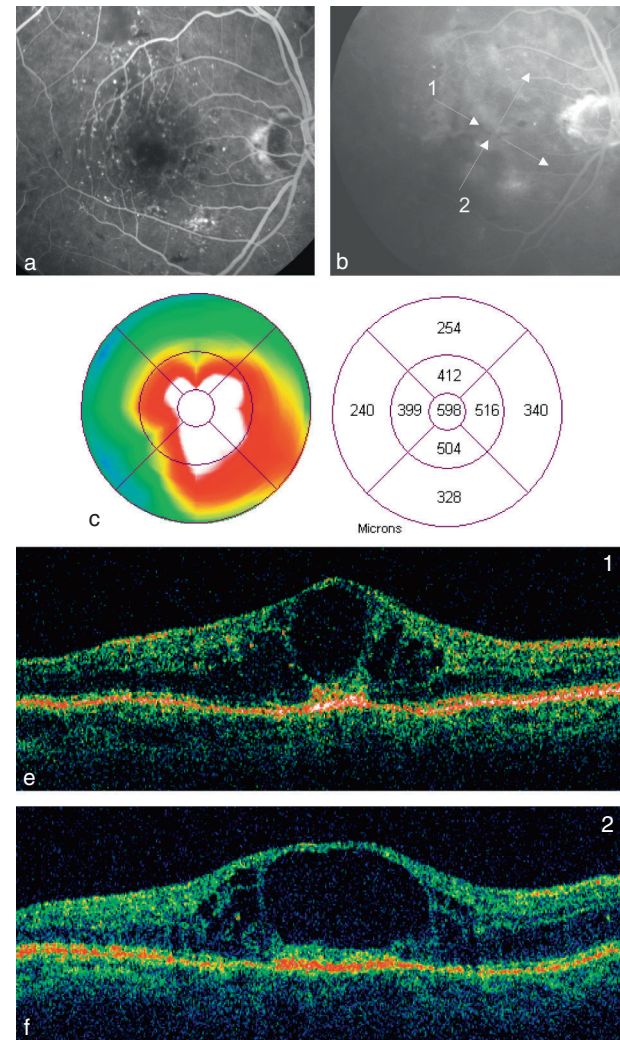
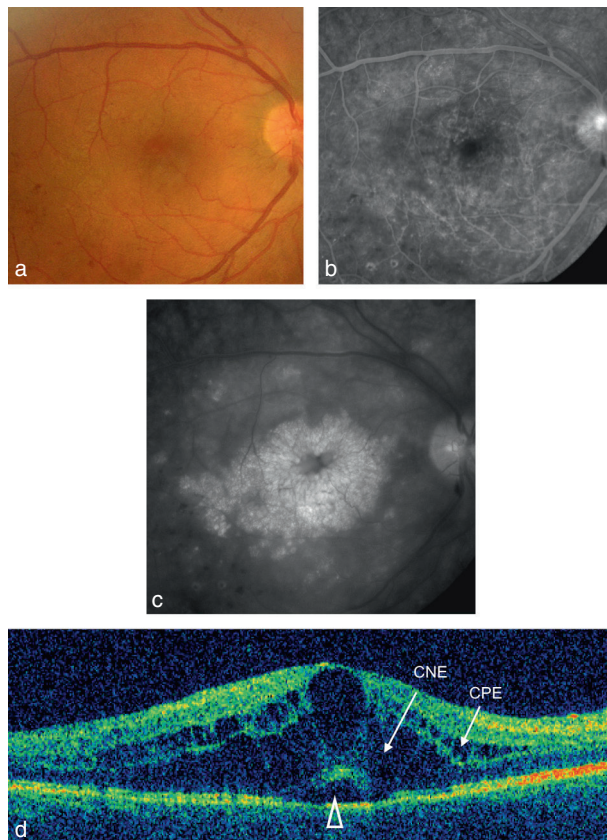
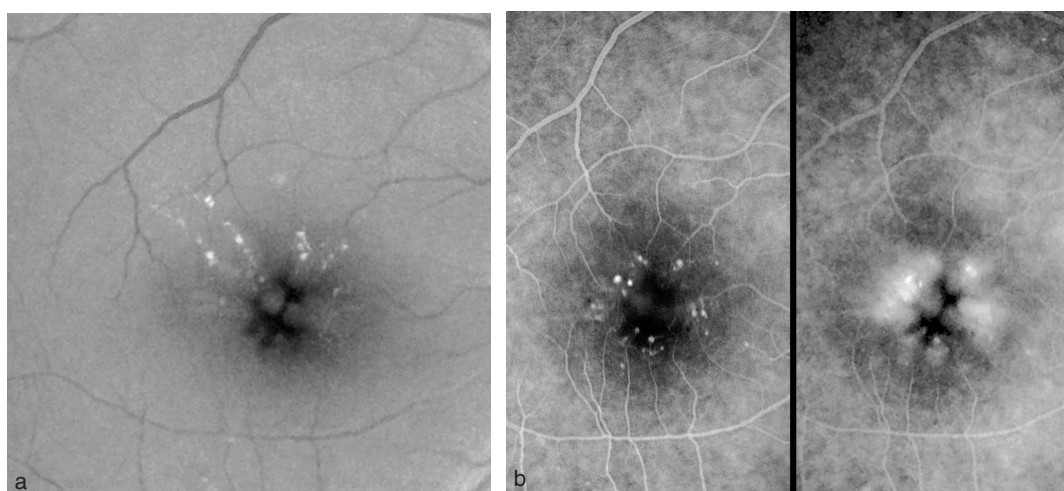


Fig. 3.57. Œdème maculaire mixte focal et diffus sévère.
a. Angiographie à la fluorescéine, phase précoce, montrant des zones de non-perfusion capillaire et de nombreux microanévrismes. b. Angiographie à la fluorescéine, temps tardif, montrant un œdème maculaire cystoïde (les lignes A et B désignent la direction des coupes). c et d. Cartographie rétinienne : la cartographie en couleur montre un épaississement maculaire diffus. Épaisseur fovéale centrale moyenne très augmentée à 598 µ. e. Coupe de 6 mm (1). Un grand kyste fovéolaire central est entouré par des kystes plus petits entraînant une augmentation importante de l'épaisseur maculaire. f. Coupe de 6 mm (2) : cette coupe perpendiculaire montre que le kyste central est plus large dans cette direction.

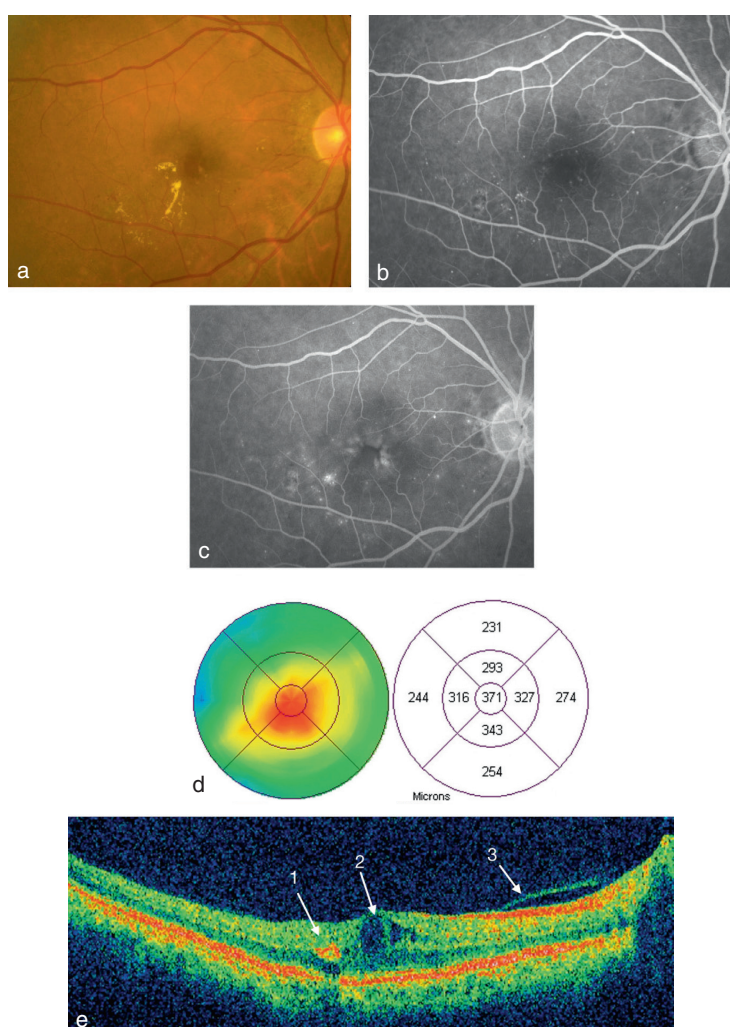
Fig. 3.58. Œdème maculaire diffus sévère avec décollement fovéolaire dans une rétinopathie diabétique proliférante débutante.
a. Photographie couleur du pôle postérieur montrant quelques hémorragies intrarétiniennes et quelques microanévrismes, et des néovaisseaux prépapillaires débutants. b. Angiographie à la fluorescéine, temps précoce, montrant la dilatation capillaire diffuse et de petits néovaisseaux prépapillaires. c. Angiographie à la fluorescéine, temps tardif, montrant un œdème maculaire cystoïde sévère diffus. d. Coupe horizontale de 6 mm : important kyste centro-fovéolaire entouré de kystes en éventail, plus petits, dans la couche nucléaire externe (CNE) et la plexiforme externe (CPE), un petit décollement fovéolaire présent (flèche).



► **Fig. 3.59. Cédème maculaire cystoïde.**

a. Cliché en lumière bleue : on observe une encoche au sein du pigment xanthophile, correspondant à un refoulement du pigment xanthophile par les logettes cystoïdes.

b. À gauche, le cliché précoce de l'angiographie montre une hyperfluorescence anormale dont la topographie correspond à celle des logettes centrales visibles sur le cliché tardif de l'angiographie. Cette hyperfluorescence est due à un effet «fenêtre» lié au refoulement du pigment jaune.



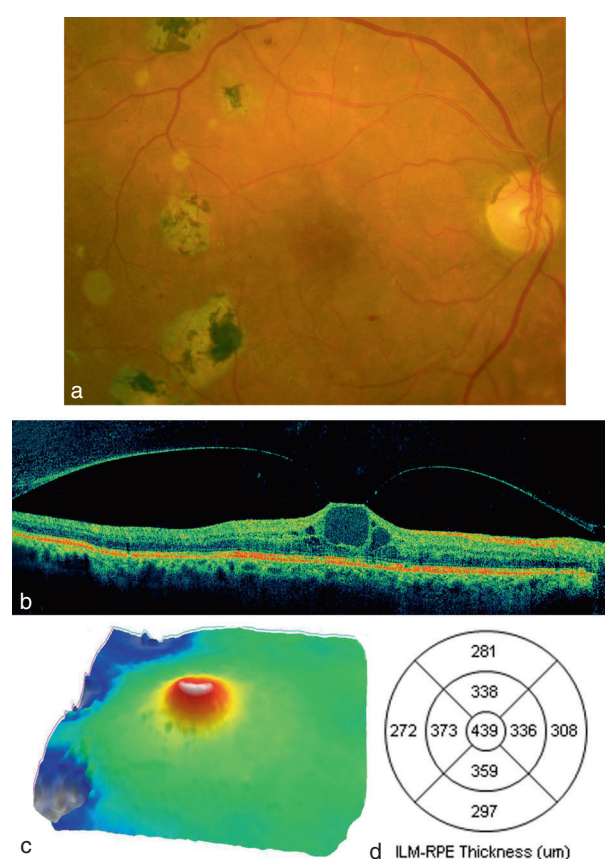
► **Fig. 3.60. Cédème maculaire mixte focal et diffus, sévère.**

a. Photographie couleur du pôle postérieur montrant une couronne d'exsudats temporomaculaires, juxtant la fovéa, centrée par quelques microanévrismes.

b et c. Angiographie à la fluorescéine; temps précoce montrant des microanévrismes prédominant en temporal du pôle postérieur, et une dilatation des capillaires maculaires; temps tardif montrant un oedème maculaire cystoïde.

d. Cartographie maculaire : la cartographie en couleur montre un épaissement maculaire prédominant dans la région centrale. Épaisseur fovéale centrale moyenne augmentée à 371 μ .

e. Coupe horizontale de 8 mm montrant les kystes maculaires (1), les exsudats sur le bord temporal de la macula (2) et le décollement partiel de la hyaloïde postérieure (3).



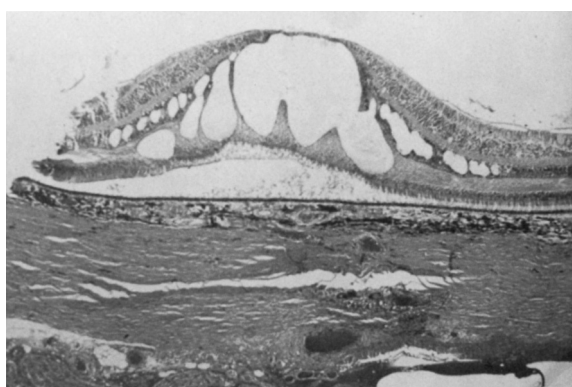
► **Fig. 3.61. Cédème maculaire tractionnel.**

a. Photographie couleur du pôle postérieur. Cicatrices de laser en temporal du pôle postérieur.

b. Coupe horizontale de 12 mm : il existe un important épaissement rétinien maculaire microkystique, avec un aspect en dôme de la fovéa. La hyaloïde postérieure est épaissie et hyperréfléctive; elle est partiellement décollée du pôle postérieur, mais reste attachée à la papille et au sommet de la fovéa sur laquelle elle exerce une traction vitréomaculaire.

c. Reconstruction en 3 dimensions du pôle postérieur, montrant un épaissement rétinien maculaire localisé dans la région centrale.

d. L'épaisseur centrale est de 439 microns.



► **Fig. 3.62.** Coupe histologique d'un œdème maculaire cystoïde. La majorité des kystes sont situés dans la couche plexiforme externe et les couches nucléaires internes. Les kystes centraux occupent toute l'épaisseur de la rétine et s'étendent presque jusqu'à la limite interne (reproduite autorisation. Yanoff M et Fine BS. Mosby-Wolfe, 1996).

Exsudats

● Définition

C'est une accumulation de dépôts lipidiques au sein de la rétine.

Synonyme : exsudats durs, exsudats lipidiques.

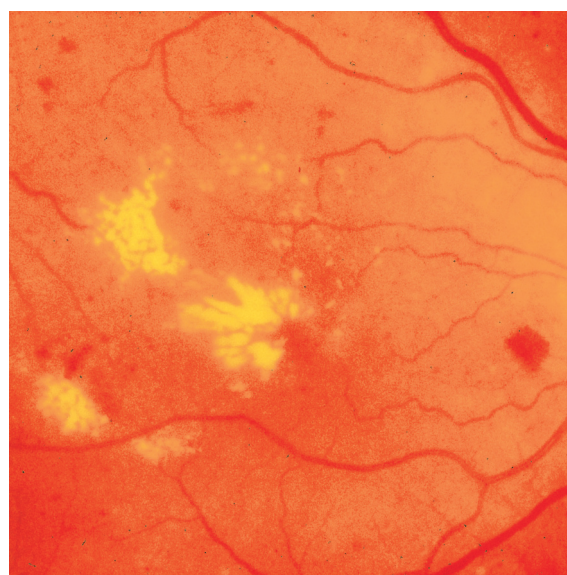
Terme anglais : *hard exudates*.

● Diagnostic

Les exsudats sont des dépôts jaunes, intrarétiniens, parfois sous-rétiniens. Ils prennent fréquemment une disposition en « couronne » (exsudats circinés) autour des anomalies microvasculaires dont ils sont issus (microanévrismes et AMIR) : dans ce cas, ils sont localisés en bordure de la zone d'épaississement rétinien (œdème focal) (Fig. 3.63 et 3.64) [51-53]. Plusieurs couronnes d'exsudats peuvent coexister au pôle postérieur. Dans la région maculaire, les exsudats prennent une disposition



► **Fig. 3.63.** Exsudats circinés. Œdème maculaire focal composé de plusieurs couronnes d'exsudats dont certains ont précipité dans la macula. Les microanévrismes responsables de l'œdème sont situés au centre des couronnes d'exsudats.



► **Fig. 3.64.** Dans la macula, les exsudats prennent une disposition stellaire par précipitation dans l'espace extracellulaire situé entre les axones des photorécepteurs (fibres de Henlé).

stellaire, par précipitation dans l'espace extracellulaire situé entre les axones des photorécepteurs (fibres de Henle). Les exsudats intrarétiniens situés dans la région maculaire n'entraînent probablement pas à eux seuls de baisse visuelle ; c'est l'œdème rétinien qui les accompagne qui en est responsable.

Lorsqu'il existe une exsudation massive et chronique, les exsudats s'organisent, réalisent une plaque d'exsudation sous-maculaire et sont souvent associés à une destruction des photorécepteurs (Fig. 3.65).

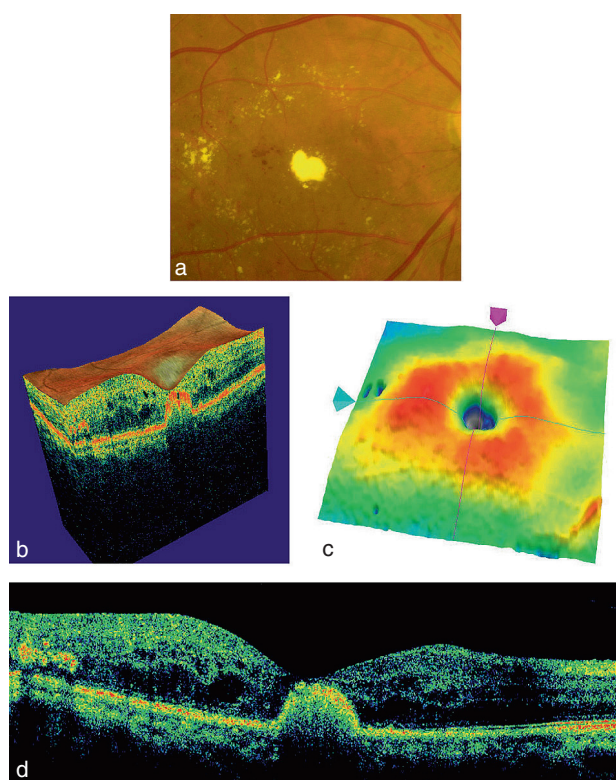
En OCT, les exsudats apparaissent comme des lésions hyperreflectives localisées, masquant la réflectivité des structures sous-jacentes (Fig. 3.66). Ils sont, dans la majorité des cas, associés à un épaississement rétinien témoignant de l'œdème. Parfois, l'épaississement rétinien est absent ; l'exsudat est alors le témoin d'un œdème maculaire résorbé (Fig. 3.67).

En angiographie, les exsudats ne sont habituellement pas visibles, ils réalisent rarement une zone de masquage, lorsqu'ils sont épais ou accumulés en plaque sous-rétinienne. L'angiographie permet de localiser avec précision les lésions microvasculaires responsables de l'exsudation.

● Évolution

En l'absence de traitement, le nombre des exsudats augmente et ceux-ci s'accumulent dans la région maculaire. Au maximum, ils peuvent réaliser des placards exsudatifs sous-maculaires toujours associés à une désorganisation du tissu maculaire et à un mauvais pronostic visuel (Fig. 3.65).

Cependant, les exsudats peuvent disparaître spontanément (lorsque le microanévrisme dont ils sont issus s'occlut spontanément) ou après photocoagulation par laser. La résorption des exsudats est lente et peut prendre plusieurs mois ; ils disparaissent par phagocytose des macrophages. Mais les récives sont fréquentes. Lorsqu'il existe une plaque exsudative sous-maculaire, il est possible de la faire disparaître par photocoagulation



► **Fig. 3.65. Œdème maculaire sévère avec exsudats centro-fovéolaires.**

a. Photographie couleur. Il existe une large plage d'œdème maculaire, entourée d'exsudats, et centrée par une plaque d'exsudats centro-fovéolaires.

b et c. Reconstruction en 3 dimensions. Il existe un épaissement rétinien global, avec une atrophie centro-maculaire relative.

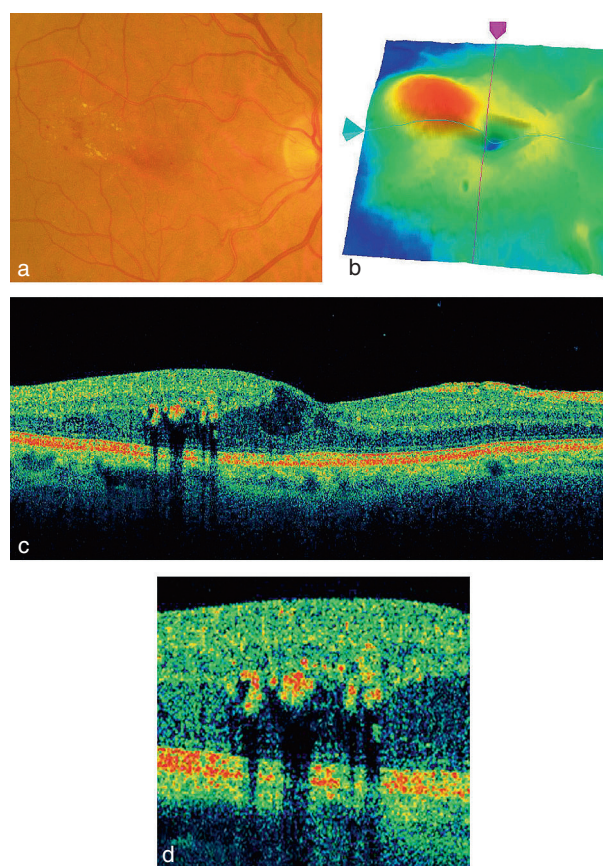
d. La coupe OCT montre que les exsudats forment une lésion sous-rétinienne hyperréflexive. La rétine en regard est atrophique. Le pronostic fonctionnel est péjoratif.

des lésions causales, mais il reste le plus souvent, soit une fibrose sous-maculaire, soit une atrophie localisée de l'épithélium pigmentaire.

Une augmentation transitoire des exsudats peut s'observer dans les semaines qui suivent une photocoagulation focale au laser : il est probable que la photocoagulation induise une résorption rapide de la composante liquidienne de l'œdème, et que les lipoprotéines précipitent sous forme d'exsudats.

● Histologie – Pathogénie

Histologie [54] : les exsudats sont constitués de lipoprotéines, de cristaux de cholestérol et d'histiocytes spumeux s'accumulant en bordure des zones d'œdème rétinien, spécialement dans les couches plexiformes interne et externe de la rétine, dont l'architecture est moins cohérente que les couches nucléaires (Fig. 3.68). Dans la macula, ils prennent une disposition radiaire (étoile maculaire) car ils s'accumulent dans la couche des fibres de Henle (axones des photorécepteurs maculaires) qui ont une disposition radiaire à partir du centre et qui se laissent facilement dissocier. Ils peuvent également s'accumuler sous la rétine en cas d'exsudation importante et chronique et dans les logettes cystoïdes. Leur confluence dans le centre de la macula aboutit à un placard exsudatif central détruisant le tissu rétinien, contribuant à la dégénérescence des photorécepteurs.

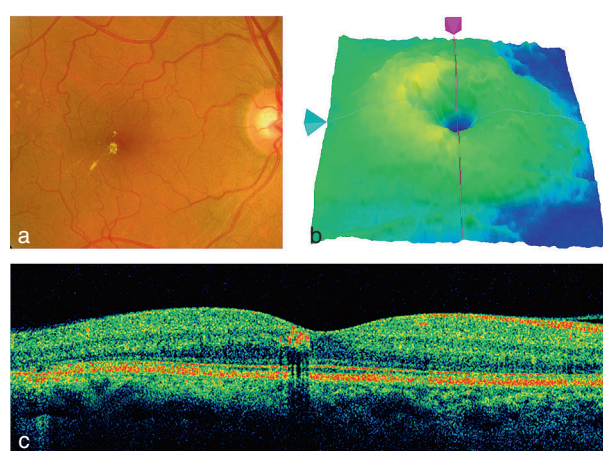


► **Fig. 3.66. Œdème maculaire focal.**

a. Photographie couleur. Il existe une couronne d'exsudats situés en temporal de la fovéa.

b. Reconstruction en 3 dimensions, montrant qu'il existe une conservation de la dépression fovéolaire, mais que la zone épaissie affleure la fovéola.

c et d. Coupe de 6 mm et fort grossissement sur les exsudats : il existe un épaissement rétinien temporo-maculaire, associant une hyporéflexivité accrue des couches externes de la rétine, une logette hyporéflexive parafovéolaire, et des exsudats. Ceux-ci sont hyper-réflexifs, localisés principalement dans la couche plexiforme externe, et masquent la réflectivité des tissus sous-jacents.

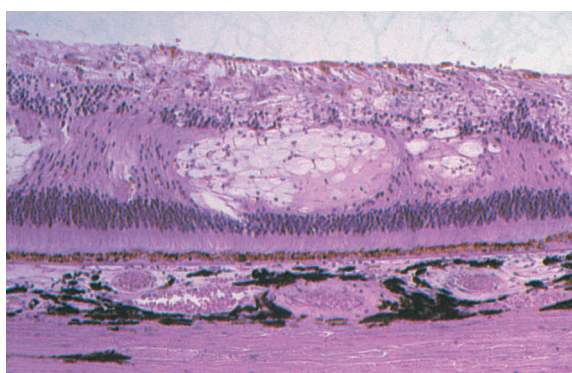


► **Fig. 3.67. Exsudats de résorption.**

a. Photographie couleur. Il existe 3 exsudats dont 1 situé en parafovéolaire.

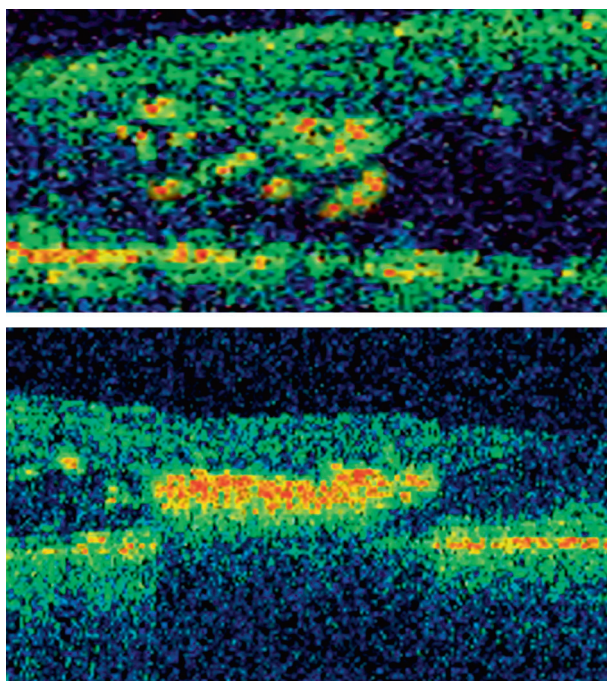
b. Reconstruction en 3 dimensions. Il existe un très discret épaissement sur le bord temporal de la fovéa.

c. Coupe OCT. L'exsudat est hyperréflexif, et masque les structures sous-jacentes. L'épaississement rétinien associé est minime, et l'exsudat résiduel traduit les phénomènes de résorption.



► **Fig. 3.68.** Coupe histologique montrant les exsudats au sein de la couche plexiforme externe (reproduite avec autorisation. Yanoff M et Fine BS. Mosby-Wolf, 1996).

Les exsudats correspondent à une accumulation de dépôts lipidiques dans la rétine témoignant d'une diffusion anormale de constituants plasmatiques par rupture de la barrière hématorétinienne interne, au niveau des microanévrismes et des AMIR. En effet, leur paroi laisse diffuser non seulement du sérum, mais aussi des substances de gros poids moléculaire telles que les lipoprotéines qui seront à l'origine des exsudats. Mais, si les composants de faible poids moléculaire peuvent être réabsorbés par les capillaires sains et/ou l'épithélium pigmentaire, les lipoprotéines sont trop volumineuses et s'accumulent à la jonction de la rétine œdématisée et de la rétine saine. Elles précipitent dans les couches plexiformes externe et interne de la rétine formant les exsudats « durs » ou « lipidiques » (Fig. 3.69). Ceux-ci seront résorbés par phagocytose



► **Fig. 3.69.** Coupes OCT passant par des exsudats. En haut, les exsudats sont localisés dans la rétine œdématisée et épaissie, probablement dans les couches plexiformes externe et interne. En bas, exsudat de plus grande taille au sein d'une rétine peu épaissie.

des macrophages. Les exsudats sont donc des témoins indirects des phénomènes de résorption au sein de la rétine (Fig. 3.67).

● Diagnostic différentiel

Les exsudats lipidiques ne sont pas spécifiques de la rétinopathie diabétique et peuvent s'observer dans de nombreuses autres pathologies exsudatives : néovaisseaux choroidiens, télangiectasies idiopathiques ou maladie de Coats, rétinopathie hypertensive, occlusion veineuse, macroanévrismes, tumeurs.

Rubéose irienne – Glaucome néovasculaire

● Définition

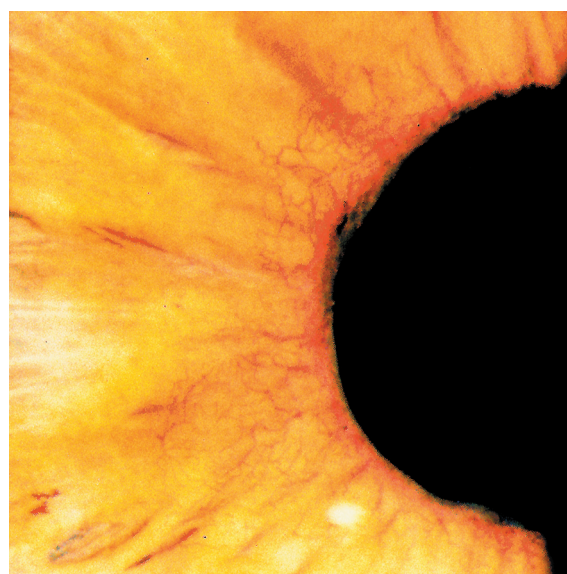
La rubéose irienne est la néovascularisation de l'iris, conséquence d'une ischémie rétinienne sévère.

Le glaucome néovasculaire (GNV) est un glaucome secondaire, obstructif, dû à une prolifération de néovaisseaux et d'un tissu fibreux dans l'angle iridocornéen et sur l'iris ; c'est la complication terminale de la rétinopathie diabétique.

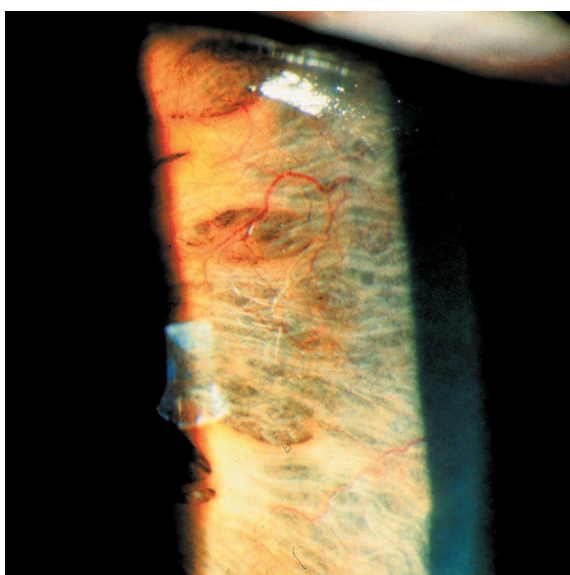
Termes anglais : *rubeosis iridis, neovascular glaucoma*.

● Diagnostic

Le glaucome néovasculaire est précédé d'une phase de rubéose irienne sans hypertonie, de durée variable [55-57]. La rubéose peut être difficile à diagnostiquer à son stade de début : elle doit être recherchée par l'examen biomicroscopique et gonioscopique utilisant le fort grossissement et un éclairage intense. Les néovaisseaux iriens se développent d'abord sur le pourtour pupillaire et dans l'angle iridocornéen (Fig. 3.70 et 3.71). Ils apparaissent sous forme de vaisseaux de petite taille, tortueux, de disposition anarchique, à la



► **Fig. 3.70.** Rubéose irienne. Les néovaisseaux iriens sont visibles sur le pourtour de la pupille.



► **Fig. 3.71. Rubéose irienne.**
Les néovaisseaux sont visibles à la surface de l'iris.

surface de l'iris; ils doivent être distingués des vaisseaux normaux de l'iris, bien visibles sur les iris clairs, radiaires et réguliers. L'angle iridocornéen à ce stade est ouvert. L'angiographie de l'iris peut être utile à ce stade de début : la rubéose irienne se manifeste par une diffusion de fluorescéine à partir des néovaisseaux alors que les vaisseaux iriens normaux ne diffusent pas (Fig. 3.72).

Les néovaisseaux s'étendent progressivement à la surface de l'iris. Au stade de glaucome néovasculaire, les néovaisseaux sont bien visibles à la surface de l'iris; l'angle iridocornéen est fermé par de larges goniosynéchies. La pupille est irrégulière avec un ectropion du feuillet postérieur de l'iris. La tension oculaire est élevée, cause de douleurs et d'œdème cornéen.

● Évolution

La rubéose irienne est une complication de la rétinopathie diabétique proliférante. Elle survient lorsqu'il existe une ischémie sévère et étendue de la rétine. Le délai séparant la survenue de la rubéose irienne et celle du glaucome néovasculaire est variable. La rubéose peut évoluer pendant des mois avant de se compliquer de glaucome néovasculaire. Certaines rubéoses iriennes n'entraînent jamais d'hypertonie. Elle peut être favorisée par certaines circonstances : rétinopathie diabétique floride (Fig. 3.73), hémorragie du vitré ou décollement de rétine empêchant la photocoagulation panrétinienne, vitrectomie sans photocoagulation panrétinienne peropératoire, extraction du cristallin, etc.

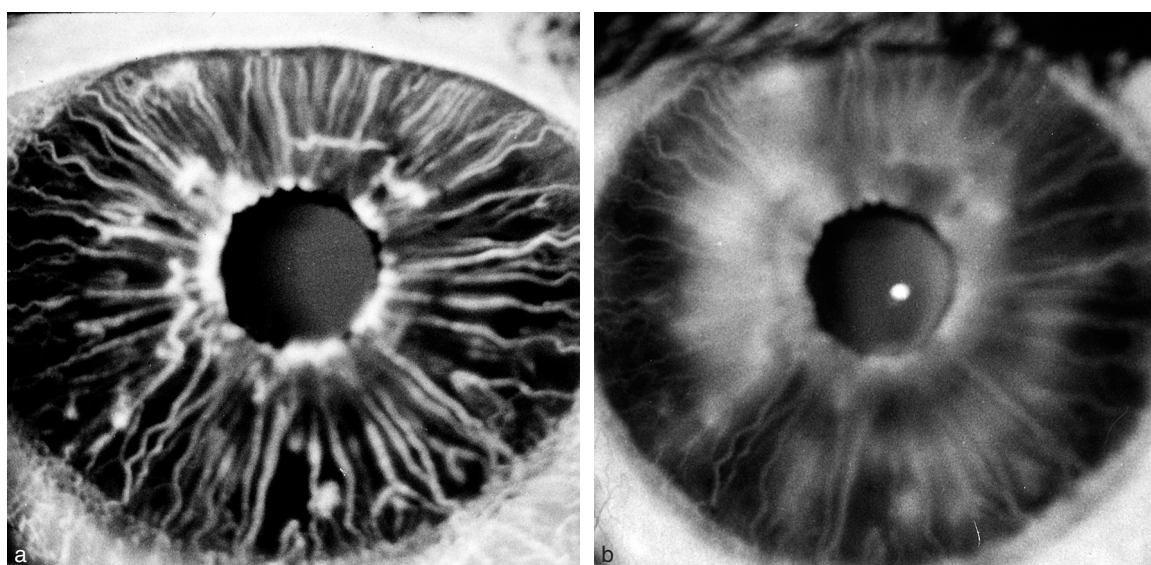
C'est au stade de rubéose irienne que doit être entreprise en urgence la destruction du tissu rétinien ischémique par photocoagulation panrétinienne, afin d'éviter l'évolution vers le glaucome néovasculaire. Les anti-VEGF représentent actuellement des traitements adjuvants permettant une régression temporaire de la néovascularisation, facilitant la réalisation de la PPR.

Au stade de glaucome néovasculaire, l'œil est rouge et douloureux. La baisse durable du tonus oculaire est difficile à obtenir. Un hyphéma peut survenir. Au bout de quelques semaines à quelques mois, si le globe oculaire a pu être préservé, les douleurs se calment, la tension oculaire reste élevée, la pupille est irrégulière et aréflexique, le cristallin s'opacifie.

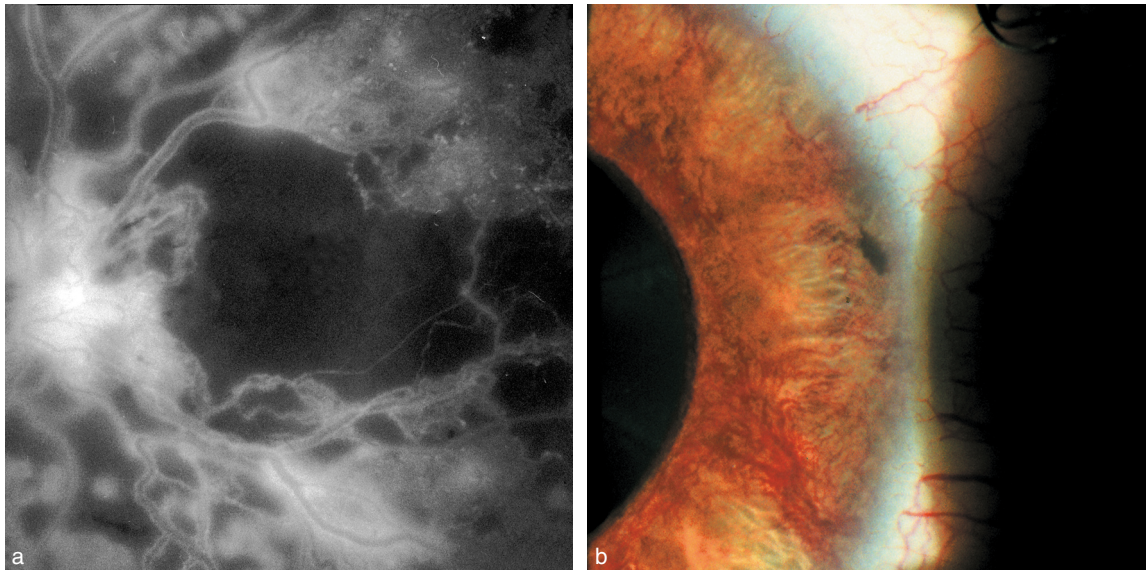
● Histologie – Pathogénie

La néovascularisation irienne est une complication de l'ischémie rétinienne étendue [58]. Cette néovascularisation est secondaire à la libération de facteurs de croissance par la rétine ischémique et à leur diffusion vers la partie antérieure du globe oculaire.

Les néovaisseaux iriens se développent sur un support fibreux qui tapisse l'iris de la pupille jusqu'à l'angle; sa rétraction entraîne des déformations pupillaires et des goniosynéchies.



► **Fig. 3.72. Angiographie irienne.**
a. Diffusion de colorant à partir du pourtour pupillaire et de néovaisseaux du stroma irien. Dilatation des vaisseaux iriens.
b. Extension de la diffusion aux temps tardifs.



► **Fig. 3.73. Rétinopathie diabétique floride compliquée de glaucome néovasculaire.**
 a. Angiographie du fond d'œil montrant une rétinopathie diabétique proliférante compliquée de maculopathie ischémique. Les capillaires et artérioles rétiniens du pôle postérieur sont totalement occlus.
 b. Néovascularisation irienne évoluée. Des troncs vasculaires à disposition anarchique parcourent la surface irienne.

Hémorragie prérétinienne – Hémorragie intravitréenne

● Définition

Les hémorragies prérétiniennes sont des saignements à partir des néovaisseaux, dans l'espace rétrohyaloïdien. Les hémorragies intravitréennes sont une collection de sang dans le gel vitréen. Ce sont des complications de la rétinopathie diabétique proliférante.

Termes anglais : *preretinal hemorrhage, premacular hemorrhage, vitreous hemorrhage.*

● Diagnostic

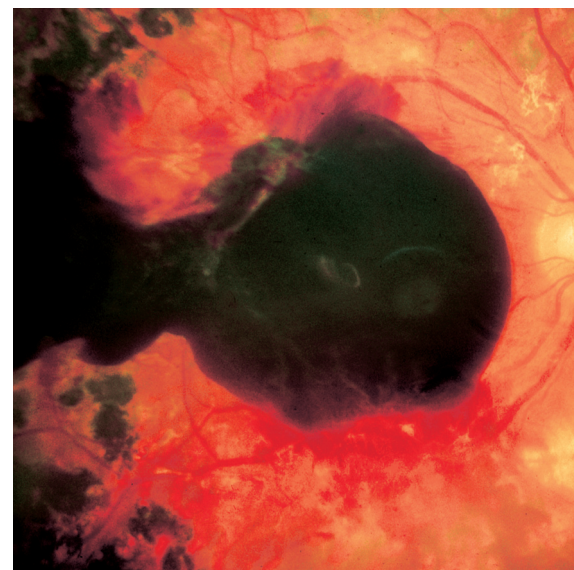
Les hémorragies prérétiniennes et intravitréennes sont diagnostiquées par l'examen du fond d'œil.

En cas d'hémorragie prérétinienne, le sang est trappé entre la rétine et la hyaloïde postérieure : on parle d'hémorragie prérétinienne rétrohyaloïdienne. Le sang masque la rétine sous-jacente, il se dépose au niveau de la zone où le vitré est décollé, réalisant parfois un aspect d'hématome en « nid de pigeon » avec une limite inférieure arciforme et un niveau supérieur horizontal (Fig. 3.74, 3.75 et 3.76). Les néovaisseaux, adhérents à la hyaloïde postérieure, sont donc situés en avant de l'hématome. Dans d'autres cas, il s'agit d'un caillot à limites irrégulières, « accroché » devant le pôle postérieur.

L'hémorragie intravitréenne obscurcit la cavité vitréenne rendant l'examen de la rétine difficile (Fig. 3.77). Lorsqu'elle est totale, la rétine n'est plus visible, mais des proliférations fibreuses peuvent être devinées (Fig. 3.78).

Une échographie en mode B est indispensable pour préciser le statut de la rétine.

En angiographie, les vaisseaux rétiniens sont masqués par le sang prérétinien. En revanche, l'angiographie



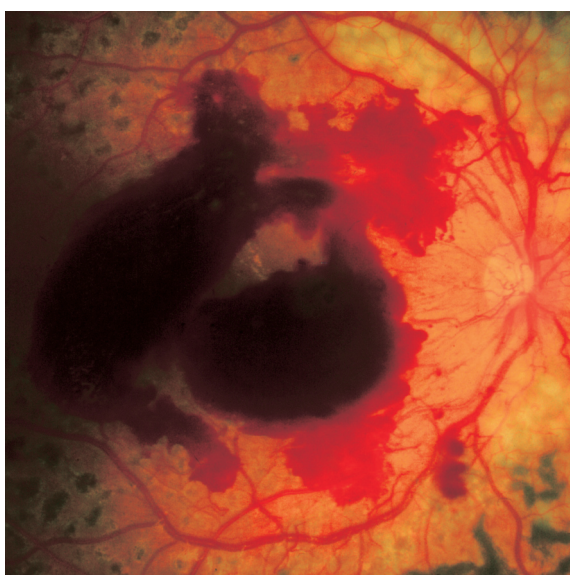
► **Fig. 3.74. Volumineux hématome rétrohyaloïdien prémaculaire ; les néovaisseaux responsables du saignement sont visibles à la surface de l'hématome.**

permet de visualiser les néovaisseaux en avant de l'hémorragie prérétinienne.

● Évolution

Les hémorragies et hématomes prérétiniens se résorbent habituellement en quelques semaines, ou peuvent se rompre dans la cavité vitréenne. Cependant, lorsque ces hématomes s'accompagnent de proliférations fibrovasculaires importantes, et qu'ils ont un aspect « solide », il n'est pas rare qu'ils entraînent rapidement une rétraction maculaire sévère ou un décollement de rétine maculaire par traction [59]. C'est alors une indication à une vitrectomie précoce [59, 60].

Les hémorragies intravitréennes se nettoient spontanément dans un délai variable. Au cours de leur résorption,



► **Fig. 3.75.** Hématome rétrohyaloïdien prémaculaire compliquant une rétinopathie diabétique proliférante, sans prolifération fibreuse majeure.

l'hémorragie devient volontiers jaunâtre, par accumulation de fibrine [61, 62].

● Pathogénie

Ces saignements provenant des néovaisseaux sont secondaires à un décollement partiel du vitré. En effet, en se décollant, le vitré exerce une traction sur les néovaisseaux qui lui sont adhérents, provoquant un saignement à partir de ces vaisseaux anormaux dont la paroi est fragile.

Lorsque le décollement du vitré est partiel et localisé, le sang reste collecté au niveau de la zone de décollement postérieur du vitré, prenant un aspect à niveau liquide.

Décollement de rétine

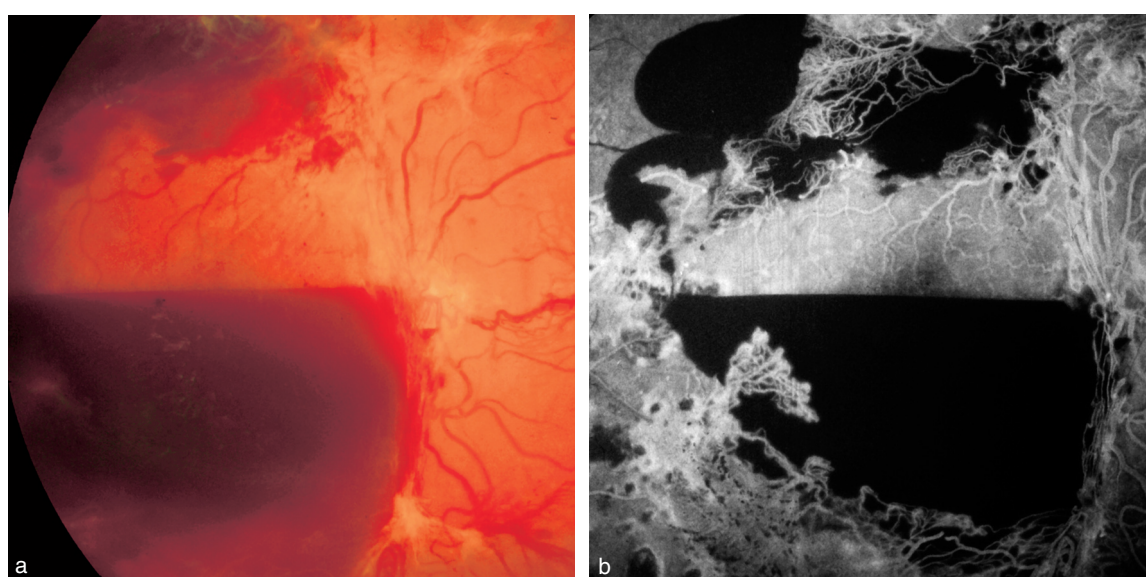
● Définition

Le décollement de rétine est une complication de la rétinopathie diabétique proliférante. Deux types de décollement peuvent s'observer : le décollement de rétine par traction et le décollement mixte par traction et rhégotogène. Le premier est secondaire à la traction exercée sur la rétine par la contraction du vitré et de la prolifération fibrovasculaire ; le second est dû à la survenue d'une déchirure rétinienne secondaire à cette traction.

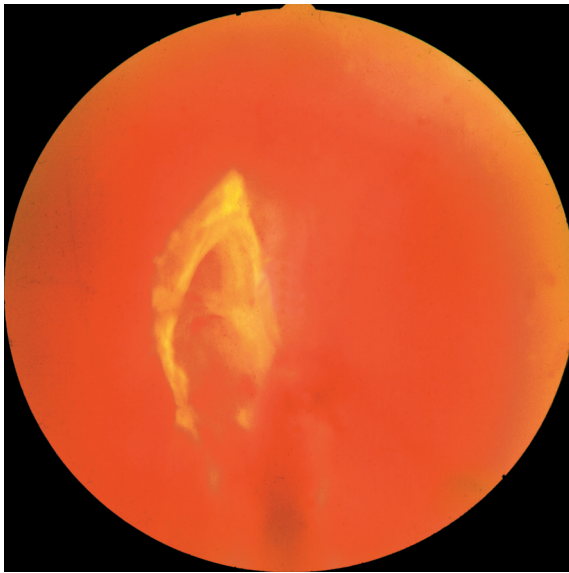
Termes anglais : *traction retinal detachment ; combined traction and rhegmatogenous retinal detachment.*

● Diagnostic

Le décollement de rétine par traction, lorsque les milieux sont clairs, est diagnostiqué par l'examen ophtalmoscopique (Fig. 3.79) [63-66]. La vision peut être normale lorsque la macula n'est pas décollée. Le décollement tractionnel a une forme concave, il est peu mobile, et le plus souvent localisé, extramaculaire, ou en moyenne périphérie rétinienne. Il s'accompagne d'un décollement partiel du vitré, et est dû à la contraction d'une zone de prolifération fibrovasculaire habituellement bien visible. Un rétinosischis tractionnel est assez fréquemment associé au DR tractionnel. L'extension de ce décollement tractionnel à la macula doit être recherchée, car elle constitue une indication chirurgicale urgente. Elle est suspectée devant une baisse visuelle et/ou des métamorphopsies. Lorsque les milieux sont clairs, l'examen biomicroscopique avec lentille de contact permet le diagnostic. L'examen par OCT permet de diagnostiquer des soulèvements infracliniques, et peut montrer un rétinosischis associé, qui apparaît en OCT comme une cavité hyporéflexive localisée dans les couches externes de la rétine, à limite supérieure irrégulière ; cette cavité est volontiers traversée par des « colonnes » correspondant probablement aux cellules de Müller,



► **Fig. 3.76.** Hématome rétrohyaloïdien en « nid de pigeon » avec une limite inférieure arciforme et un niveau supérieur horizontal.
a. Photographie en couleurs : d'importantes proliférations fibrovasculaires sont associées à cet hématome, faisant craindre une évolution rapide vers un décollement de rétine tractionnel.
b. Angiographie : les néovaisseaux se développent sur la hyaloïde postérieure située en avant de l'hématome.



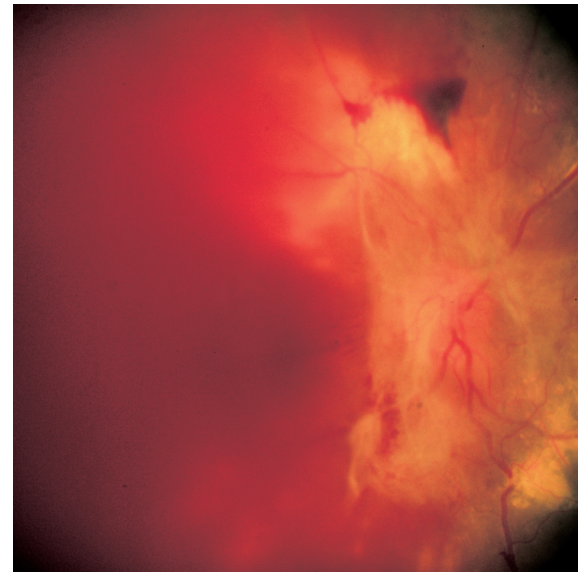
► **Fig. 3.77.** Hémorragie intravitréenne totale.

et des résidus tissulaires hyporéfectifs sont présents à la surface de la couche hyperréfective de l'épithélium pigmentaire (Fig. 3.80).

Lorsqu'il existe une hémorragie du vitré empêchant l'examen du fond d'œil, une échographie doit être réalisée à la recherche d'un décollement maculaire.

Lorsque la rétraction est majeure, le décollement de rétine peut aboutir à un aspect en « dessus de table » ou *table-top*, où les rétines sus-maculaire et sous-maculaire sont soudées l'une à l'autre par la fibrose au-dessus de la macula décollée (Fig. 3.81).

Le décollement mixte par traction et rhégmatoïde est moins fréquent. Il est dû à la fois à la contraction du tissu fibrovasculaire, et à une déchirure rétinienne secondaire à la

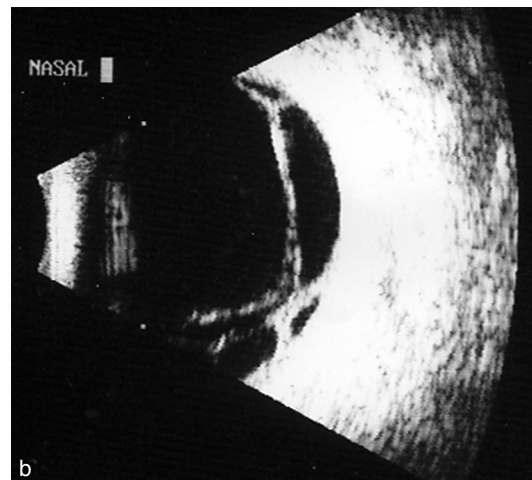
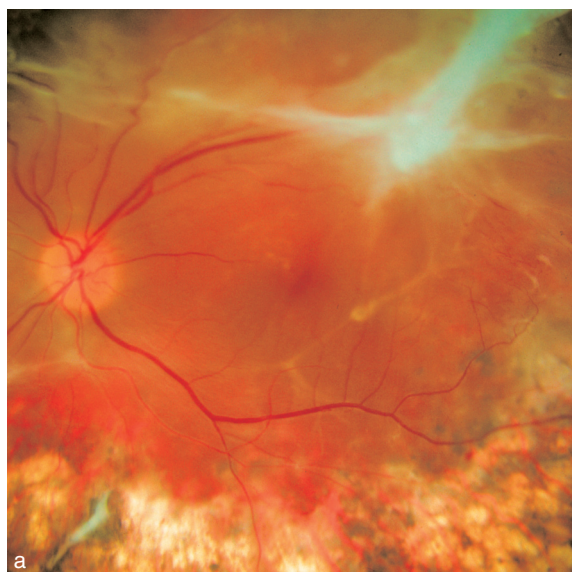


► **Fig. 3.78.** Hémorragie intravitréenne partielle. Dans les fig 3.77 et 3.78, une importante prolifération fibrovasculaire reste visible, justifiant une vitrectomie rapide, en l'absence de résorption spontanée de l'hémorragie.

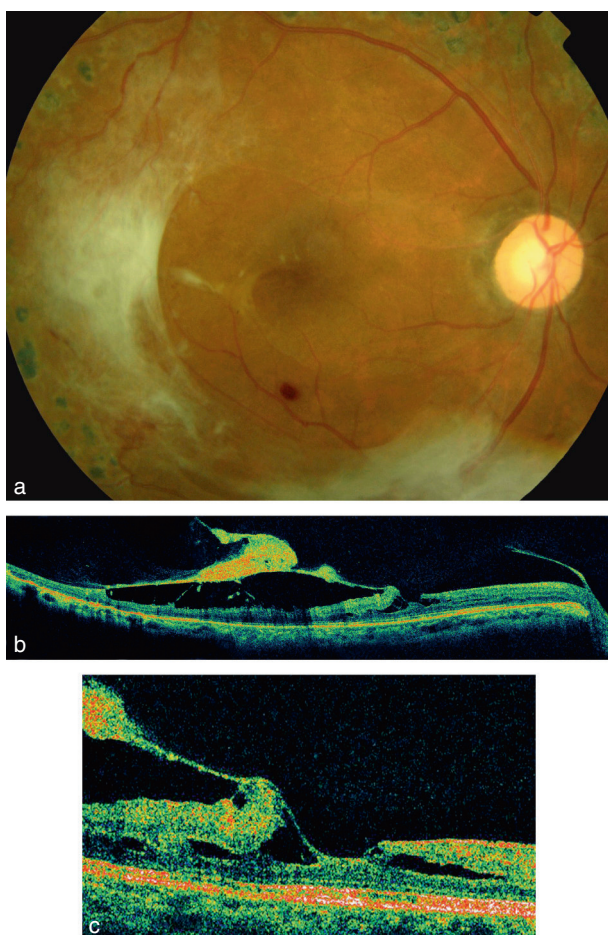
traction. L'aspect clinique est différent : le décollement est souvent plus étendu, parfois jusqu'à l'*ora serrata*, la rétine décollée est mobile et a un aspect convexe, le décollement maculaire est fréquent (Fig. 3.82). La déchirure rétinienne est souvent paravasculaire, siégeant au pied d'une zone de traction vitréorétinienne, souvent en moyenne périphérie. L'indication chirurgicale est urgente.

● Évolution

Le décollement de rétine par traction est le plus souvent extramaculaire ; il peut rester longtemps stable. L'incidence de l'extension à la macula est de 14 % à 1 an, 21 % à 2 ans, et 23 % à 3 ans [67]. Seule l'extension à la macula constitue une indication à la chirurgie.

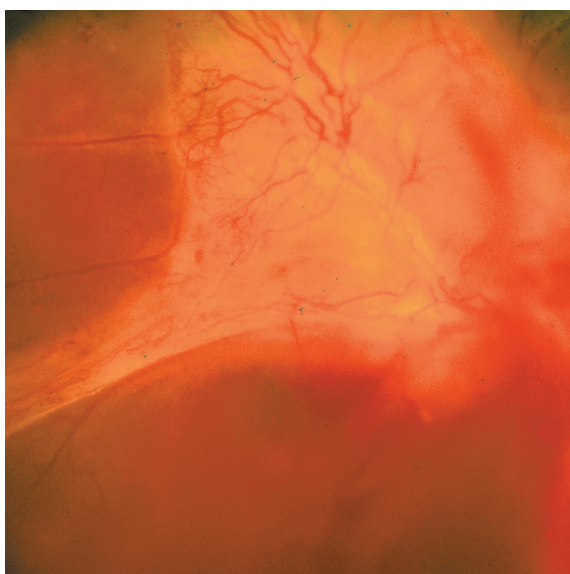


► **Fig. 3.79.** a. Décollement de rétine par traction compliquant une rétinopathie diabétique proliférante inactivée par photocoagulation panrétinienne. La rétraction secondaire de la fibrose temporale supérieure crée un décollement de rétine tractionnel du pôle postérieur. b. Échographie en mode B du même patient, montrant un décollement partiel du vitré, adhérent à une fibrose prémaculaire, entraînant un décollement tractionnel maculaire.

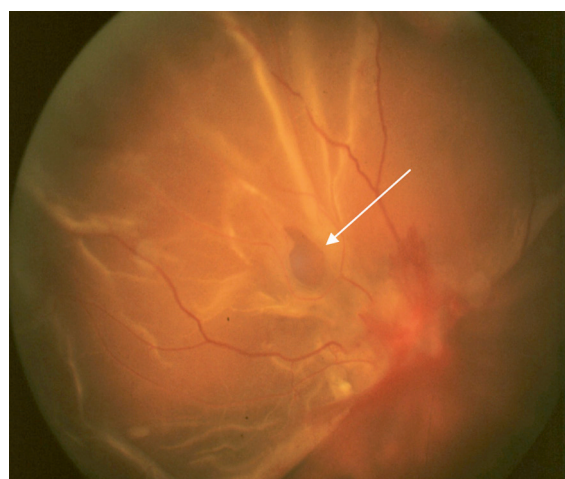


► **Fig. 3.80.** Schisis tractionnel compliquant une rétinopathie diabétique proliférante.

a. Photographie couleur : il existe une vaste prolifération fibreuse recouvrant le pôle postérieur prédominant en temporal de celui-ci. Le centre de la macula semble décollé. b et c. OCT (coupe de 12 mm et détail) : l'examen par OCT montre qu'il s'agit en fait d'un schisis rétinien causé par la traction exercée par la prolifération fibreuse pré-rétinienne. On observe les cavités schisiques hyporéfléctives au sein de l'épaisseur de la rétine.



► **Fig. 3.81.** Décollement de rétine en «dessus de table» (table-top) : une fibrose rétracte et soude les rétines supérieure et inférieure en avant du pôle postérieur.



► **Fig. 3.82.** Décollement de rétine mixte tractionnel et rhygmotogène compliquant une rétinopathie diabétique proliférante. Il existe une prolifération fibrovasculaire prépapillaire, dont la rétraction, due au décollement postérieur du vitré, a entraîné une déchirure rétinienne postérieure. Le décollement de rétine supérieur est rhygmotogène, et a un aspect convexe. L'indication opératoire est urgente.

En revanche, l'extension d'un décollement mixte à la macula peut être rapide. Tout décollement mixte est donc une indication à la chirurgie.

● Pathogénie

Dans la rétinopathie diabétique proliférante, les néo-vaisseaux s'accompagnent d'un support fibreux. Cette fibrose, lorsqu'elle est exubérante, se développe le long de l'arcade des vaisseaux temporaux et réalise au maximum une arcade autour du pôle postérieur ; elle est adhérente, d'une part au cortex vitréen postérieur qui lui sert de support, et d'autre part à la rétine, par l'intermédiaire des pédicules néovasculaires. Le décollement de rétine par traction est à la fois dû à la contraction tangentielle de la fibrose, et à la traction antéropostérieure créée par la contraction du vitré (Fig. 3.83 et 3.84).

Le décollement mixte par traction et rhygmotogène est également dû à la traction exercée par la contraction du vitré et de la fibrose ; il s'y associe une déchirure rétinienne, elle-même secondaire à la traction vitréorétinienne.



Fig. 3.83. Vue en coupe du globe oculaire. Le vitré s'est décollé en périphérie nasale et temporale, mais la hyaloïde postérieure reste adhérente à la prolifération fibrovasculaire recouvrant les vaisseaux temporaux. La traction antéropostérieure exercée par le vitré provoque un décollement tractionnel du pôle postérieur (flèche).



Fig. 3.84. Au mécanisme précédemment décrit, s'ajoute une rétraction tangentielle de la fibrose qui crée des plis rétiniens (flèches).

Références

Microanévrismes

- [1] Klein R, Meuer SM, Moss SE, Klein BE. Retinal microaneurysm counts and 10-year progression of diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1995; 113 : 1386-1391.
- [2] Kohnner EM, Sleightolm M. Does microaneurysm count reflect severity of early diabetic retinopathy? *Ophthalmology* 1986; 93 : 586-589.
- [3] Yanoff M. Ocular pathology of diabetes mellitus. *Am J Ophthalmol* 1969; 67 : 21-38.
- [4] Cogan DG, Toussaint D, Kubawara T. Retinal vascular patterns. IV. Diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1961; 66 : 366-378.
- [5] Wise GN. Retinal neovascularization. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1956; 54 : 729-782.
- [6] Orlidge A, D'Amore PA. Inhibition of capillary cell growth by pericytes and smooth muscle cells. *J Cell Biol* 1987; 105 : 1455-1462.

Hémorragies rétinienne

- [7] Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. Fundus photographic risk factors for progression of diabetic retinopathy. ETDRS report number 12. *Ophthalmology* 1991; 98 : 823-833.
- [8] Garner A. Vascular diseases. In : Garner A, Klintworth GK eds. Pathobiology of ocular disease. New York : Marcel Dekker, 1994; chap. 52.
- [9] Yanoff M. Ocular pathology of diabetes mellitus. *Am J Ophthalmol* 1969; 67 : 21-38.
- [10] Yanoff M, Fine BS. Diabetes mellitus. In : Yanoff M, Fine BS eds. Ocular pathology. London : Mosby-Wolfe, 1996 : 551-575.

Anomalies de la zone avasculaire centrale et de la maille capillaire maculaire

- [11] Massin-Korobelnik P, Quentel G, Gaudric A, Sterkers M, Coscas G. Intérêt de la rétinographie en lumière bleue dans le diagnostic des œdèmes maculaires cystoïdes. *Bull Soc Ophthalmol Fr* 1990; 90 : 1161-1164.
- [12] Bresnick GH, Condit R, Syrjala S, Palta M, Groo A, Korth K. Abnormalities of the foveolar avascular zone in diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1984; 102 : 1286-1293.
- [13] Bresnick GH, Engerman R, Davis MD, De Venecia G, Myers FL. Patterns of ischemia in diabetic retinopathy. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1976; 81 : 694-709.

Nodules cotonneux

- [14] Kohnner EM, Dollery CY, Bulpitt CJ. Cotton-wool spots in diabetic retinopathy. *Diabetes* 1969; 18 : 691-704.
- [15] Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. Fundus photographic risk factors for progression of diabetic retinopathy. ETDRS report number 12. *Ophthalmology* 1991; 98 : 823-833.
- [16] McLeod D. Retinal ischaemia, disc swelling and axoplasmic transport. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1976; 96 : 313.
- [17] McLeod D, Marshall J, Kohnner EM, Bird AC. The role of axoplasmic transport in the pathogenesis of retinal cotton-wool spots. *Br J Ophthalmol* 1977; 61 : 177-191.
- [18] Ashton N, Harry J. The pathology of cotton-wool spots and cystoid bodies in hypertensive retinopathy and other diseases. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1963; 83 : 91-114.

Anomalies microvasculaires intrarétiniennes

- [19] Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. Fundus photographic risk factors for progression of diabetic retinopathy. ETDRS report number 12. *Ophthalmology* 1991; 98 : 823-833.
- [20] De Venecia G, Davis M, Engerman R. Clinicopathologic correlations in diabetic retinopathy. I. Histology and fluorescein angiography of microaneurysms. *Arch Ophthalmol* 1976; 94 : 1766-1773.
- [21] Vracko R, Benditt EP. Capillary basal lamina thickening: its relationship to endothelial cell death and replacement. *J Cell Biol* 1970; 47 : 281-285.
- [22] Archer DB. Neovascularization of the retina. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1976; 96 : 471-493.
- [23] Muraoka K, Shimizu K. Intraretinal neovascularization in diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 1984; 91 : 1440-1446.

Anomalies veineuses

- [24] Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research group. Fundus photographic risk factors for progression of diabetic retinopathy. ETDRS report number 12. *Ophthalmology* 1991; 98 : 823-833.
- [25] Olk RJ, Lee CM. Classification of diabetic retinopathy. In : Olk RJ, Lee CM eds. Diabetic retinopathy. Philadelphia : JB Lippincott, 1993.

Ischémie rétinienne

- [26] Shimizu K, Kobayashi Y, Muraoka K. Midperipheral fundus involvement in diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 1981; 88 : 601-612.
- [27] Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. Fundus photographic risk factors for progression of diabetic retinopathy. ETDRS report number 12. *Ophthalmology* 1991; 98 : 823-833.
- [28] The Diabetic Retinopathy Study research group. Four risk factors for severe visual loss in diabetic retinopathy. The third report from the Diabetic Retinopathy Study. *Arch Ophthalmol* 1979; 97 : 654-655.
- [29] Takahashi K, Kishi S, Muraoka K, Shimizu K. Reperfusion of occluded capillary beds in diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1998; 126 : 791-797.

Néovaisseaux pré-rétiniens et pré-papillaires

- [30] Kohnner EM. The natural history of proliferative diabetic retinopathy. *Eye* 1991; 5 : 222-225.
- [31] Williams JM, De Juan E, Machemer R. Ultrastructural characteristics of new vessels in proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1988; 105 : 491-499.
- [32] Miller H, Miller B, Zonis S, Nir I. Diabetic neovascularization. Permeability and ultrastructure. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1984; 25 : 1338-1342.

- [33] Tanigushi Y. Ultrastructure of newly formed blood vessels in diabetic retinopathy. *Jpn J Ophthalmol* 1976; 20 : 1.
- [34] Aiello LP. Clinical implications of vascular endothelial growth factors in proliferative retinopathies. *Curr Opin Ophthalmol* 1997; 8 : 19-31.
- [35] Frank RN. On the pathogenesis of diabetic retinopathy. A 1990 update. *Ophthalmology* 1991; 98 : 586-593.
- [36] Grant M, Fitzgerald C, Merimee TJ. Insulin-like growth factor in vitreous. Studies in control and diabetic subjects with neovascularization. *Diabetes* 1986; 35 : 416-420.
- [37] Paques M, Massin P, Gaudric A. Growth factors and diabetic retinopathy. *Diabète Metab* 1997; 23 : 125-130.
- [38] Shimizu K, Kobayashi Y, Muraoka K. Midperipheral fundus involvement in diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 1981; 88 : 601-612.
- [39] Barr CC, Glaser JS, Blankenship G. Acute disc swelling in juvenile diabetes: clinical profile and natural history of 12 cases. *Arch Ophthalmol* 1980; 98 : 2185-2192.
- [40] Regillo CD, Brown GC, Savino PJ, Byrnes GA, Benson WE, Tasman WS *et al.* Diabetic papillopathy. *Arch Ophthalmol* 1995; 113 : 889-895.
- Cédème maculaire**
- [41] Shahidi M, Ogura Y, Blair NP, Rusin MM, Zeimer R. Retinal thickness analysis for quantitative assessment of diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 1991; 109 : 1115-1119.
- [42] Bresnick GH. Diabetic macular edema. A review. *Ophthalmology* 1986; 93 : 989-997.
- [43] Hee MR, Puliafito CA, Wong C, Duker JS, Reichel E, Rutledge B *et al.* Quantitative assessment of macular edema with optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 1995; 113 : 1019-1029.
- [44] Hee MR, Puliafito CA, Duker JS, Reichel E, Coker JG, Wilkins JR *et al.* Topography of diabetic macular edema with optical coherence tomography. *Ophthalmology* 1998; 105 : 360-370.
- [45] Massin-Korobelnik P, Quentel G, Gaudric A, Sterkers M, Coscas G. Intérêt de la rétinographie en lumière bleue dans le diagnostic des cédèmes maculaires cystoïdes. *Bull Soc Ophthalmol Fr* 1990; 90 : 1161-1164.
- [46] Coscas G, Gaudric A. Natural course of nonaphakic cystoid macular edema. *Surv Ophthalmol* 1984; 28 (suppl) : 471-484.
- [47] Massin-Korobelnik P, Gaudric A, Coscas G. Spontaneous evolution and treatment of diabetic cystoid macular edema. *Graefe's Arch Ophthalmol* 1994; 232 : 279-289.
- [48] Fine BS, Brucker AJ. Macular edema and cystoid macular edema. *Am J Ophthalmol* 1981; 92 : 466-481.
- [49] Gass JD, Anderson DA, Davis EB. A clinical, fluorescein angiographic, and electron microscopic correlation of cystoid macular edema. *Am J Ophthalmol* 1985; 100 : 82-86.
- [50] Tso MO. Pathology of cystoid macular edema. *Ophthalmology* 1982; 89 : 902-915.
- Exsudats**
- [51] Bresnick GH. Diabetic maculopathy. A critical review high lighting diffuse macular edema. *Ophthalmology* 1983; 90 : 1301-1317.
- [52] Ferris FL, Patz A. Macular edema. A complication of diabetic retinopathy. *Surv Ophthalmol* 1984; 28 (suppl) : 452-461.
- [53] Whitelocke RA, Kearns M, Blach RK, Hamilton AM. The diabetic maculopathies. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1979; 99 : 314-320.
- [54] Garner A. Vascular diseases. In : Garner A, Klintworth GK eds. Pathobiology of ocular disease. New York : Marcel Dekker, 1994 : chap. 52.
- Rubéose irienne – Glaucome néovasculaire**
- [55] Gaudric A, Coscas G. Glaucome néovasculaire. *Encycl Méd Chir* (Elsevier, Paris), *Ophthalmologie* 21-280-B-30, 1988 : 1-10.
- [56] Irvine AR, Wood IS. Radiation therapy as an experimental model for ischemic proliferative retinopathy and rubeosis iridis. *Am J Ophthalmol* 1987; 103 : 790-797.
- [57] Packer AJ, Gu XQ, Servais EG, Hayreh SS. Primate model of neovascular glaucoma. *Int Ophthalmol* 1986; 9 : 121-127.
- [58] Shimizu K, Kobayashi Y, Muraoka K. Midperipheral fundus involvement in diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 1981; 88 : 601-612.
- Hémorragie pré-rétinienne – Hémorragie intravitréenne**
- [59] Mathis A, Pagot V, Malecaze F. Hémorragies intravitréennes : attitude thérapeutique, vitrectomie. *Diabète Metab* 1993; 19 : 436-440.
- [60] O'Hanley GP, Canny CL. Diabetic dense premacular hemorrhage. A possible indication for prompt vitrectomy. *Ophthalmology* 1985; 92 : 507-511.
- [61] The Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study research study group. Early vitrectomy for severe vitreous hemorrhage in diabetic retinopathy. Two-year results of a randomized trial: Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study report 2. *Arch Ophthalmol* 1985; 103 : 63-67.
- [62] The Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study research study group. Early vitrectomy for severe vitreous hemorrhage in diabetic retinopathy. Four-year results of a randomized trial: Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study report 5. *Arch Ophthalmol* 1990; 108 : 958-964.
- Découlement de rétine**
- [63] Cohen HB, McMeel JW, Frank EP. Diabetic traction detachment. *Arch Ophthalmol* 1979; 97 : 1268.
- [64] Lincoff H, Serag Y, Chang S, Silverman R, Bondok B, El-Aswad M. Tractional elevations of the retina in patients with diabetes. *Am J Ophthalmol*, 1992; 113 : 235-242.
- [65] Smiddy WE. Vitrectomy for complications of diabetic retinopathy. *Int Ophthalmol Clin* 1998; 38 : 155-167.
- [66] The Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study research study group. Early vitrectomy for severe proliferative diabetic retinopathy in eyes with useful lesion : results of a randomized trial : Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study report 3. *Ophthalmology* 1988; 95 : 1307-1320.
- [67] Charles S, Flinn CE. The natural history of diabetic extramacular traction retinal detachment. *Arch Ophthalmol* 1981; 99 : 66-68.

Chapitre 4

Classification et aspects cliniques

Classification – Généralités

Rétinopathie diabétique non proliférante minime

Rétinopathie diabétique non proliférante modérée

Rétinopathie diabétique non proliférante sévère

Rétinopathie diabétique proliférante

Œdème maculaire focal

Œdème maculaire diffus

Maculopathie ischémique

Classification – Généralités

● Classification de la rétinopathie diabétique

La classification de la rétinopathie diabétique a pour but d'établir des stades de gravité et donc de pronostic différents dans l'évolution de cette pathologie, auxquels correspondent des délais de surveillance et des indications thérapeutiques différents. De nombreuses classifications se sont succédées [1-6]. Les premières d'entre elles tentaient d'intégrer dans une même classification les différents stades d'ischémie rétinienne, et la maculopathie; or, celle-ci peut s'observer aussi bien dans les formes non proliférantes que proliférantes de la rétinopathie diabétique. Il est alors apparu que deux classifications de la rétinopathie diabétique sont nécessaires, l'une basée sur la sévérité de l'ischémie rétinienne et le risque néovasculaire, et l'autre sur celle de la maculopathie.

Les premières classifications de la rétinopathie diabétique, basées sur l'histoire naturelle de la rétinopathie diabétique, étaient qualitatives, suffisantes pour la pratique courante. Mais les progrès thérapeutiques, en particulier l'apparition du laser, ont rendu nécessaire la réalisation d'études thérapeutiques pour tester l'efficacité des nouveaux traitements. C'est pourquoi des systèmes d'évaluation objectifs semi-quantitatifs de la rétinopathie diabétique ont été développés depuis 1966 [1-4]. Ils avaient pour but de subdiviser la rétinopathie diabétique en sous-groupes de pronostic différent et de définir des «groupes à haut risque» de cécité pour lesquels se discuteraient des indications thérapeutiques. Ces systèmes d'évaluation semi-quantitatifs ont été basés pour la plupart sur l'analyse de photographies en couleurs du fond d'œil et parfois d'angiographies en fluorescence. Un grand nombre de signes de la rétinopathie diabétique étaient étudiés, et une cotation était établie, par comparaison du fond d'œil analysé avec des photographies standards.

La Airlie House Classification [4] est à la base des classifications contemporaines. La rétinopathie y était différenciée en deux groupes : non proliférante et proliférante. Dans la Diabetic Retinopathy Study (DRS), étude qui avait pour but d'évaluer l'efficacité du laser pour traiter la néovascularisation, un sous-groupe appelé rétinopathie diabétique préproliférante a été isolé au sein de la rétinopathie diabétique non proliférante [4, 5]. Il était caractérisé par l'association de dilatations veineuses, de nodules cotonneux, d'AMIR et d'hémorragies intrarétiniennes étendues. Il comportait un risque élevé d'évolution vers la rétinopathie diabétique proliférante. La DRS a, par ailleurs, identifié dans la rétinopathie diabétique proliférante des «facteurs de haut risque» de cécité pour lesquels il existait une indication formelle et rapide à une photocoagulation panrétinienne (Tab. 4.1).

Tableau 4.1
Facteurs de « haut risque » de cécité de la rétinopathie diabétique proliférante

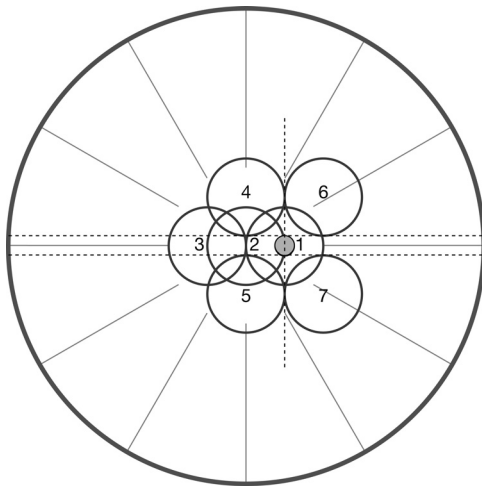
- Néovaisseaux prépapillaires d'étendue supérieure ou égale à une demi-surface papillaire
- et/ou néovaisseaux prépapillaires associés à des hémorragies pré-rétiniennes ou intravitréennes
- et/ou néovaisseaux pré-rétiniens de surface supérieure ou égale à une demi-surface papillaire et associés à des hémorragies pré-rétiniennes ou intravitréennes

La classification de l'Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) est la classification de référence de la rétinopathie diabétique [1, 7, 8]; c'est une évolution de la classification d'Airlie House plusieurs fois modifiée. Elle est basée sur l'analyse de paires stéréoscopiques de photographies en couleurs réalisées au niveau de sept champs du fond d'œil (Fig. 4.1). Environ 25 signes de la rétinopathie diabétique sont quantifiés, la gravité de chacun étant graduée au niveau de chaque champ par comparaison avec des photographies standards (Fig. 4.2 à 4.6). Ces photographies standard sont disponibles sur le site du Centre de Lecture des Photographies du Fond d'œil du Wisconsin, Madison (USA) : <http://eyephoto.opth.wisc.edu/ResearchAreas/Diabetes/DiabStds.htm>. L'ensemble des paramètres est analysé par un logiciel qui désigne le degré de sévérité de la rétinopathie diabétique. Cette dernière dépend de la nature des signes présents, de leur gravité, et du nombre de champs atteints. La classification de l'ETDRS est basée sur le risque visuel, le risque de cécité augmentant avec la sévérité de la rétinopathie diabétique. La méthode d'évaluation de l'ETDRS est une méthode sensible, spécifique, reproductible, utile et nécessaire pour une étude prospective thérapeutique mais trop complexe pour la pratique clinique.

Une classification simplifiée de l'ETDRS a été proposée, dans laquelle la rétinopathie diabétique est subdivisée en 13 niveaux (Tab. 4.2 et 4.3). La rétinopathie diabétique non proliférante est subdivisée schématiquement en cinq stades, selon la sévérité et l'étendue de quatre signes : hémorragies rétinienne et microanévrismes, AMIR, nodules cotonneux, anomalies veineuses. Le terme de rétinopathie diabétique préproliférante a disparu et a été remplacé par rétinopathie diabétique non proliférante sévère (stade 53). Ce stade est particulièrement important à connaître, car il marque un tournant évolutif dans l'évolution de la rétinopathie diabétique : c'est le stade pour lequel il existe un risque élevé d'évoluer vers la néovascularisation, et à partir duquel il existe une indication de traitement par laser de l'ischémie rétinienne périphérique. Sa définition est précise et fait référence à trois photographies standard de l'ETDRS : photographies 2A, 6A, 8A (Fig. 4.3, 4.4 et 4.5). La rétinopathie diabétique proliférante est subdivisée en six stades selon la gravité de la néovascularisation.

Le risque de prolifération en fonction du stade initial de rétinopathie diabétique a été chiffré dans le rapport 12 de l'ETDRS (Tab. 4.4). Ainsi, au stade de rétinopathie diabétique non proliférante sévère, il existe un risque d'évolution vers la néovascularisation de 50 % à 1 an dont 17 % formes à « haut risque » de cécité. Le risque de baisse visuelle en fonction du stade initial de rétinopathie diabétique a été chiffré dans le rapport 9 de l'ETDRS (Tab. 4.5).

Deux autres classifications simplifiées, dérivant de l'ETDRS, ont également été proposées, pour la recherche clinique : celle de Klein [9, 10], utilisée dans la Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy (WESDR), plus simple à utiliser que la classification de l'ETDRS, car le niveau de sévérité de la rétinopathie diabétique correspond au degré de rétinopathie diabétique le plus sévère présent dans n'importe quel champ, et celle utilisée dans l'étude EURODIAB, basée sur l'analyse de

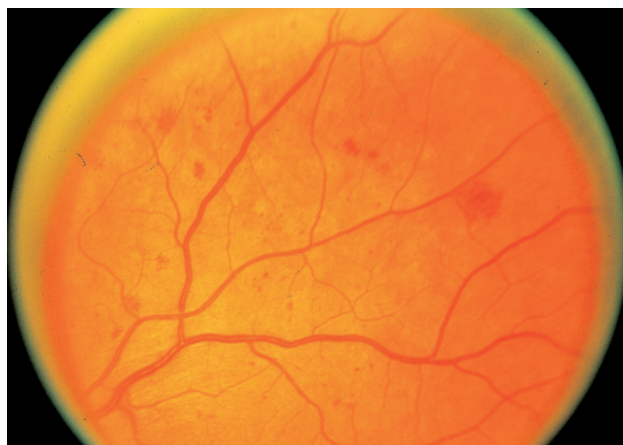


► **Fig. 4.1.** Schéma des sept champs de la classification de l'ETDRS.

Des photographies stéréoscopiques d'un angle de 30° sont réalisées au niveau de chaque champ. Exemple pour l'œil droit. Le champ 1 est centré sur la papille. Le champ 2 est centré sur la macula. Le champ 3 est situé en temporal de la macula. Les champs 4 à 7 sont tangentiels à des lignes horizontales passant par le bord supérieur et inférieur de la papille et à une ligne verticale passant par le centre de la papille (avec autorisation [1]).



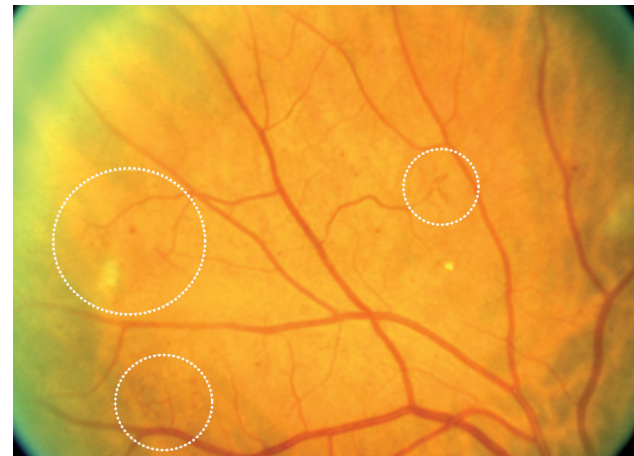
► **Fig. 4.2.** Photographie standard n° 1 de l'ETDRS. Hémorragies rétiniennes et microanévrismes de sévérité modérée.



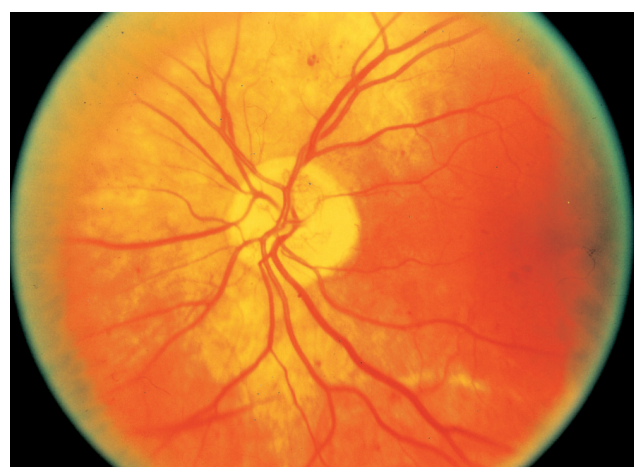
► **Fig. 4.3.** Photographie standard n° 2A de l'ETDRS. Hémorragies rétiniennes et microanévrismes sévères (environ 20 lésions par quadrant).



► **Fig. 4.4.** Photographie standard n° 6A de l'ETDRS. Veines moniliformes.



► **Fig. 4.5.** Photographie standard n° 8A de l'ETDRS. AMIR modérés (AMIR de grande taille présents dans au moins trois zones du même champ : ronds).



► **Fig. 4.6.** Photographie standard n° 10A de l'ETDRS. Néovaisseaux prépapillaires modérés.

deux photographies du fond d'œil de 45° (champ maculaire et champ nasal) [11].

Enfin, pour la pratique quotidienne, il existe deux classifications de la rétinopathie diabétique, dérivées de celle de l'ETDRS : la classification française de l'ALFE-DIAM, et la classification internationale de l'American Academy, qui seront exposées plus loin [6, 12]. Aucune

Tableau 4.2
Classification simplifiée de l'ETDRS

10	Pas de RD
20	Microanévrismes seulement
35	RD non proliférante minime
43	RD non proliférante modérée
47	RD non proliférante modérément sévère
53	RD non proliférante sévère
61	RD proliférante débutante
65	RD proliférante modérée
71–75	RD proliférante à haut risque
81	RD proliférante évoluée (fond d'œil partiellement visible, macula non décollée)
85	RD proliférante évoluée (fond d'œil non visible ou macula décollée)
90	RD non gradable, mais sévérité ≥ 81 ou 85

RD : rétinopathie diabétique.

de ces 2 classifications ne tiennent compte de l'OCT. Il est probable que très prochainement, émerge une nouvelle classification de l'œdème maculaire intégrant des données OCT.

● Classification de la maculopathie diabétique

La maculopathie diabétique n'est qu'un des aspects de la rétinopathie diabétique et s'observe aussi bien dans les formes proliférantes que non proliférantes. Elle nécessite donc une classification particulière. De nombreuses classifications de la maculopathie diabétique ont été proposées [2, 13-16]. La classification actuelle est basée sur les plus récentes : la classification de Bresnick et la classification de l'ETDRS [13, 14].

En 1983, Bresnick a proposé une classification de la maculopathie diabétique distinguant la maculopathie ischémique, l'œdème maculaire focal et l'œdème maculaire diffus [13]. L'œdème maculaire focal est secondaire à des diffusions localisées à partir de microanévrismes et de segments capillaires dilatés ; les exsudats sont fréquents. L'œdème maculaire diffus est caractérisé par une dilatation étendue du lit capillaire maculaire et une diffusion généralisée se compliquant fréquemment d'œdème maculaire cystoïde.

En 1985, l'ETDRS a défini l'œdème maculaire comme tout épaississement rétinien, détectable à l'examen biomicroscopique ou sur des clichés stéréoscopiques du fond d'œil, localisé à moins de 1 diamètre papillaire (DP) du centre de la macula [1, 14, 17]. Cette

Tableau 4.3
Classification de la rétinopathie diabétique (ETDRS)

10	Pas de RD	
20	Microanévrismes seulement	
35	RDNP minime	Hémorragies rétiniennes Possibles NC, AMIR, VB
43	RDNP modérée	H/MA $\geq$ standard photographie 1 dans quatre à cinq champs ou : H/MA $\geq$ standard photographie 2 A dans un champ ou : AMIR $<$ standard photographie 8 A dans un à trois champs
47	RDNP modérément sévère	caractéristiques AMIR et H/MA du niveau 43 ou : AMIR $<$ standard photographie 8 A dans quatre à cinq champs ou : H/MA $\geq$ standard photographie 2 A dans deux à trois champs ou : VB dans un champ
53	RDNP sévère	H/MA $\geq$ standard photographie 2 A dans quatre à cinq champs ou : AMIR $\geq$ standard photographie 8 A dans un champ ou : VB dans deux champs
61	RDP débutante	Fibrose isolée NVPR $<$ 1/2 DA
65	RDP modérée	NVPR $\geq$ 1/2 DA NVPP $<$ 1/4-1/3 DA ($<$ standard photographie 10 A)
71 – 75	High-risk RDP	NVPP $\geq$ 1/4-1/3 DA ($\geq$ standard photographie 10 A) NVPR ou NVPP associés à une hémorragie intravitréenne/prérétinienne
81	RDP compliquée	FO non visible, macula non décollée
85	RDP compliquée	FO non visible, macula décollée
90	Non gradable	

RD : rétinopathie diabétique; RDP : rétinopathie diabétique proliférante; RDNP : rétinopathie diabétique non proliférante; NC : nodules cotonneux; AMIR : anomalies microvasculaires intrarétiniennes; VB : *veinous beading*; NVPR : néovaisseaux prérétiniens; NVPP : néovaisseaux prépapillaires; FO : fond d'œil; H : hémorragies; MA : microanévrismes...

Tableau 4.4
Risque de prolifération en fonction du stade de rétinopathie diabétique (RD) initial (d'après le rapport 12 de l'ETDRS)

Stade initial de RD	RDP à 1 an (F de HR)	RDP à 3 ans (F de HR)	RDP à 5 ans (F de HR)
35	4,5 % (1,2 %)	14,4 % (6,5 %)	25 % (15,2 %)
43	12,2% (3,6,%)	29,6 % (13,3 %)	44 % (25 %)
47	26 % (8,1 %)	47,6 % (24,7 %)	66,4 % (39,2 %)
53	51,5 % (17,1 %)	71,1 % (44,4 %)	79,5 % (58 %)

35 : RD non proliférante minime; 43 : RD non proliférante modérée; 47 : RD non proliférante modérément sévère; 53 : RD non proliférante sévère (RD préproliférante); F de HR : facteurs de haut risque (néovaisseaux prépapillaires de grande taille, et/ou hémorragie pré-rétinienne ou intravitréenne associée à des néovaisseaux pré-rétiniens ou prépapillaires).

classification fait référence à la localisation de l'œdème par rapport au centre de la macula, et au risque visuel qui en découle. La grille de l'ETDRS est utilisée pour évaluer la distance de l'œdème par rapport au centre de la macula (Fig. 4.7) : il s'agit d'une grille constituée de 3 cercles concentriques, ayant un diamètre respectif de 1 000, 3 000 et 6 000 µm.

L'ETDRS a défini le stade d'« œdème maculaire cliniquement significatif » (*clinically significant macular edema*) qui est un stade de gravité pour lequel il faut envisager une photocoagulation, car il expose à un haut risque de perte visuelle. Sa définition, complexe, est la suivante : épaissement rétinien et/ou exsudats atteignant le centre de la macula ; ou épaissement rétinien et/ou exsudats situés à moins de 500 µm du centre de la macula mais ne l'atteignant pas ; ou épaissement rétinien ayant une surface de 1 DP ou plus, situé, au moins en partie, à moins de 1 DP du centre de la macula (Fig. 4.8, 4.9 et 4.10). Là encore, cette classification est trop complexe pour la pratique clinique.

Pour la pratique quotidienne, il existe deux classifications simplifiées de la maculopathie diabétique : la classification française de l'ALFEDIAM, dérivée de la

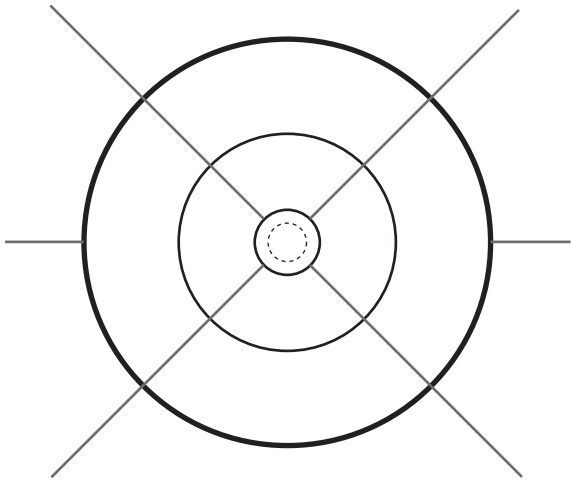


Fig. 4.7. Grille d'évaluation ETDRS de l'œdème maculaire. Le disque central à limites pleines a un diamètre de 1 000 µm. Le disque intermédiaire et le disque périphérique ont un rayon de respectivement 1 500 et 3 000 µm.

Tableau 4.5
Risque de baisse visuelle en fonction du stade de rétinopathie diabétique (RD) initial (d'après le rapport 9 de l'ETDRS. Ophthalmology 1991 ; 98 : 766-785)

Stade initial de RD	BAV à 1 an	BAV à 3 ans	BAV à 5 ans
Pas d'OM	M : 3,6 % S : 0,2 %	M : 5,9 % S : 0,9 %	M : 17,6 % S : 2,2 %
RDNP minime ou modérée + OM	M : 15,5 % S : 0,1 %	M : 22,2 % S : 1 %	M : 32,1 % S : 2,9 %
RDNP sévère ou RDP débutante + OM	M : 8,6 % S : 1,1 %	M : 16,6 % S : 3,8 %	M : 30,2 % S : 6,5 %

M : moderate visual loss; baisse visuelle modérée = doublement de l'angle visuel.

S : severe visual loss; baisse visuelle sévère = AV : (acuité visuelle) < 5/200 (1/40).

BAV : baisse visuelle; OM : œdème maculaire; RDP : rétinopathie diabétique proliférante; RDNP : rétinopathie diabétique non proliférante.

classification de Bresnick [12], et la classification internationale de l'American Academy, dérivée de celle de l'ETDRS [6].

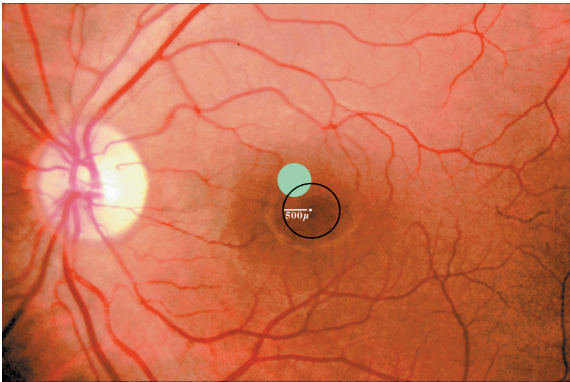


Fig. 4.8. Œdème maculaire cliniquement significatif. Épaississement rétinien situé à 500 µm ou moins du centre de la macula.

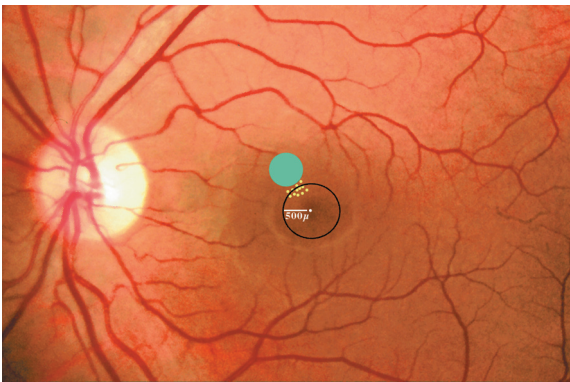
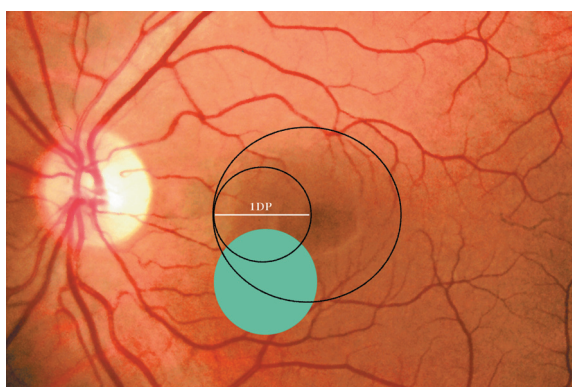


Fig. 4.9. Œdème maculaire cliniquement significatif. Exsudats durs situés à 500 µm ou moins du centre de la macula associés à un épaissement rétinien.



► **Fig. 4.10. Œdème maculaire cliniquement significatif.**
Toute zone d'épaississement rétinien d'au moins 1 surface papillaire située à moins de 1 diamètre papillaire du centre de la macula.

● Classifications modernes de la rétinopathie diabétique

Classification selon l'ALFEDIAM [8]

En 1996, un comité d'experts français propose une classification de la rétinopathie diabétique inspirée de la classification simplifiée de l'ETDRS, qui sera validée par l'ALFEDIAM (Association de langue française pour l'étude du diabète et des maladies métaboliques). Elle a été définie à partir des lésions observées à l'examen du fond d'œil (par ophtalmoscopie indirecte à la lampe

à fente après dilatation pupillaire) et sur les photographies du fond d'œil. La classification de l'ALFEDIAM est actuellement la classification française de référence pour le diagnostic clinique de la rétinopathie diabétique (Tab. 4.6). La rétinopathie diabétique y est sous-divisée en sept stades (la maculopathie diabétique faisant l'objet d'une classification séparée).

La sévérité de l'ischémie rétinienne est évaluée par le nombre et l'étendue des signes cliniques, témoins indirects de l'ischémie rétinienne : hémorragies rétinienne, anomalies veineuses en chapelet, AMIR. La sévérité de ces trois signes doit être évaluée par rapport aux 3 photographies standard 2A, 6A et 8A de l'ETDRS (Fig. 4.3 à 4.5). Pour évaluer l'extension des signes, le fond d'œil est séparé en quatre quadrants, par deux droites perpendiculaires passant par la papille : quadrants nasaux supérieur et inférieur, quadrants temporaux supérieur et inférieur (Fig. 4.11). Chacun de ces quatre quadrants sera examiné attentivement au biomicroscope et sur les photographies du fond d'œil.

Classification internationale de la société américaine d'ophtalmologie (American Academy of Ophthalmology) (2003)

En 2003, une nouvelle classification simplifiée de la rétinopathie diabétique élaborée sous l'égide de la société américaine d'ophtalmologie par un groupe de 31 médecins provenant de 16 pays différents est publiée [6] (Tab. 4.7). Cette classification internationale est

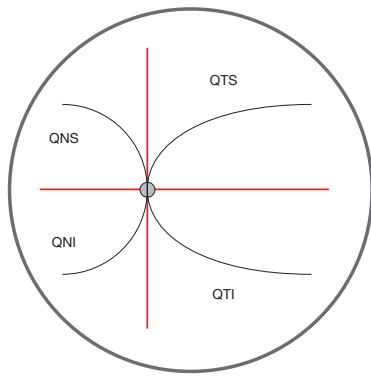
Tableau 4.6
Classification de l'ALFEDIAM (1996)

Stade RD	Équivalent ETDRS	
Pas de RD	Stade 10	
RDNP* minime	Stades 20, 35	Petit nombre de microanévrismes, d'hémorragies rétinienne punctiformes
RDNP* modérée	Stades 43, 47	Microanévrismes, hémorragies rétinienne punctiformes ou en « flammèches » nombreuses <i>et/ou</i> nodules cotonneux <i>et/ou</i> AMIR** peu nombreuses <i>et/ou</i> anomalies veineuses (dans moins de deux quadrants de la périphérie rétinienne) <i>et/ou</i> hémorragies rétinienne en « taches » dans moins de quatre quadrants de la périphérie rétinienne <i>En angiographie</i> : territoires d'ischémie rétinienne localisés
RDNP* sévère (ou préproliférante) Règle du 4-2-1 <i>Elle correspond à un stade à haut risque d'évolution vers la néovascularisation</i> <i>Sa définition est stricte et correspond à un des trois critères ci-contre</i>	Stades 53–57	Hémorragies-microanévrismes rétinienne dont la sévérité dans chacun des 4 quadrants de la périphérie rétinienne est supérieure ou égale à celle de la photo standard 2A <i>et/ou</i> anomalies veineuses en « chapelet » dont la sévérité est supérieure ou égale à celle de la photo standard 6A dans deux quadrants <i>et/ou</i> AMIR nombreuses dont la sévérité est supérieure ou égale à la photo standard 8A dans un quadrant <i>En angiographie</i> : vastes territoires d'ischémie rétinienne périphérique
RD proliférante débutante	Stade 61	NV*** préretiniens de petite taille (<1/2 surface papillaire) dans un ou plusieurs quadrants de la périphérie rétinienne
RD proliférante modérée	Stade 65	NV*** préretiniens de grande taille (>1/2 surface papillaire) dans un ou plusieurs quadrants de la périphérie rétinienne <i>et/ou</i> NV*** prépapillaires de petite taille (<1/4-1/3 surface papillaire)
RD proliférante sévère	Stade 71	NV*** prépapillaires de grande taille (>1/4-1/3 surface papillaire)
RD proliférante compliquée	Stades 75–85	Hémorragies intravitréenne, préretinienne <i>et/ou</i> décollement de rétine par traction <i>et/ou</i> rhégmatoïde <i>et/ou</i> rubéose irienne, glaucome néovasculaire

* RDNP : rétinopathie diabétique non proliférante;

** AMIR : anomalies microvasculaires intrarétiniennes;

*** NV : néovaisseaux.



► **Fig. 4.11.** La périphérie rétinienne est divisée en quatre quadrants correspondant aux territoires rétiens périphériques déterminés par deux axes perpendiculaires passant par le centre de la papille.

QTS : quadrant temporal supérieur ; QTI : quadrant temporal inférieur ; QNS : quadrant nasal supérieur ; QNI : quadrant nasal inférieur.

Tableau 4.7
Classification internationale de la société américaine d'ophtalmologie (2003)

Niveau de sévérité de la maladie	
Pas de rétinopathie diabétique apparente	Pas d'anomalies
RDNP* minime	Microanévrismes seuls
RDNP* modérée	Stade plus sévère que la RDNP minime mais moins sévère que la RDNP sévère
RDNP* sévère	Un ou plus des 3 items suivants (règle du 4-2-1) : – plus de 20 hémorragies intrarétiniennes dans chacun des 4 quadrants (Fig. 4.3) – veines moniliformes dans 2 quadrants ou plus (Fig. 4.4) – AMIR** nombreuses dans 1 quadrant ou plus (Fig. 4.5) et pas de signe de rétinopathie diabétique proliférante
Rétinopathie diabétique proliférante	Un ou plus parmi les items suivants : – néovascularisation – hémorragie intravitréenne ou pré-rétinienne

*RDNP : rétinopathie diabétique non proliférante ;

**AMIR : anomalies microvasculaires intrarétiniennes.

destinée à être utilisée en pratique clinique courante. Elle ressemble beaucoup à la classification française de l'ALFEDIAM définie quelques années auparavant. Cette classification sépare également la rétinopathie diabétique de la maculopathie diabétique, qui bénéficie d'une classification propre.

● Classifications modernes de la maculopathie diabétique

Pour la pratique quotidienne, il existe deux classifications de la maculopathie diabétique : la classification française de l'ALFEDIAM, dérivée de la classification de Bresnick, et la classification internationale de l'American Academy, dérivée de celle de l'ETDRS.

Elles font appel à deux concepts différents, et sont donc complémentaires. La classification de l'ALFEDIAM, dérivée de Bresnick, fait appel au type de diffusion (focale ou diffuse), et prend en compte le degré d'ischémie maculaire. La classification internationale de l'American Academy, dérivée de celle de l'ETDRS, est basée sur la localisation de l'œdème par rapport au centre de la macula : plus l'œdème est proche du centre, plus la menace visuelle est grande. Elle ne tient pas compte du degré d'ischémie maculaire.

Classification de la maculopathie diabétique selon l'ALFEDIAM

Maculopathie œdémateuse (ou œdème maculaire) : épaississement rétinien situé à moins d'un diamètre papillaire du centre de la macula

On distingue :

- l'œdème maculaire focal (accompagné généralement d'exsudats circinés) ;
- l'œdème maculaire diffus de la région centrale (rarement accompagné d'exsudats) cystoïde ou non.

Maculopathie ischémique : occlusion étendue des capillaires de la région maculaire (agrandissement à plus de deux fois le diamètre normal de la zone avasculaire centrale (ZAC)).

Œdème maculaire tractionnel : épaississement rétinien maculaire associé à une traction vitréomaculaire ou à une membrane épimaculaire (voir chapitre 6).

Classification internationale de la société américaine d'ophtalmologie (American Academy of Ophthalmology) (2003)

La société américaine d'ophtalmologie a proposé, parallèlement à la classification de la rétinopathie diabétique, une classification de l'ETDRS simplifiée pour l'œdème maculaire [6] (Tab. 4.8). Le niveau de gravité de l'œdème maculaire diabétique repose sur

Tableau 4.8
Classification de l'œdème maculaire selon la classification internationale de la société américaine d'ophtalmologie (2003)

Niveau de sévérité de la maladie	Éléments observables en ophtalmoscopie dilatée
Œdème maculaire apparemment absent	Pas d'épaississement rétinien ou d'exsudats secs au pôle postérieur
Œdème maculaire apparemment présent	Épaississement rétinien ou exsudats secs au pôle postérieur
Œdème maculaire diabétique minime (Fig. 4.12)	Épaississement rétinien ou exsudats secs au pôle postérieur mais distants du centre de la fovéa
Œdème maculaire diabétique modéré (Fig. 4.13)	Épaississement rétinien ou exsudats secs s'approchant du centre de la macula mais n'atteignant pas le centre
Œdème maculaire diabétique sévère (Fig. 4.14)	Épaississement rétinien ou exsudats secs atteignant le centre de la macula

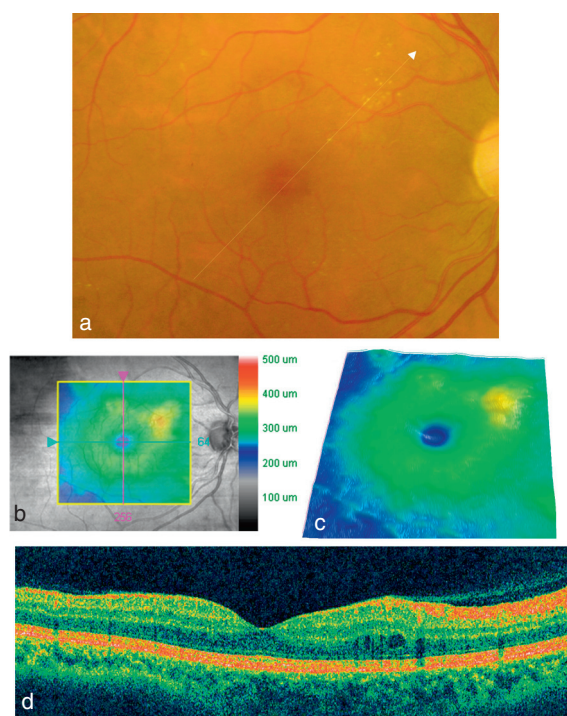


Fig. 4.12. Œdème maculaire minime.

a. Photographie couleur du pôle postérieur. On observe quelques exsudats en nasal supérieur de la macula.
b et c. Reconstruction en 2 et 3 dimensions du pôle postérieur, montrant un épaississement rétinien maculaire localisé (en jaune) à distance du centre de la macula. Il n'y a pas de menace visuelle, et donc pas d'indication à une photocoagulation au laser.
d. Coupe de 6 mm passant par la zone épaissie : il existe un épaississement rétinien maculaire modéré, associé à quelques microkystiques intrarétiniens. La hyaloïde postérieure est partiellement décollée du pôle postérieur, sans exercer de traction. L'épaisseur centrofovéolaire est normale.

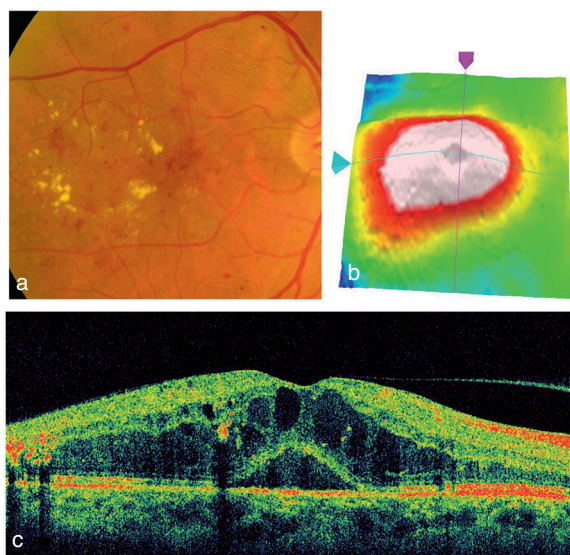


Fig. 4.14. Œdème maculaire sévère.

a. Photographie couleur du pôle postérieur. On observe des exsudats circinés en temporal de la macula, associés à de nombreuses hémorragies rétiniennes.
b. Reconstruction en 3 dimensions du pôle postérieur, montrant un épaississement rétinien maculaire important atteignant le centre de la macula. Le traitement par laser doit être envisagé.
c. Coupe horizontale de 6 mm : il existe un très important épaississement rétinien maculaire, atteignant le centre de la macula, associé à un décollement séreux rétinien, de volumineux kystes intrarétiniens et des hyperréflexivités correspondant aux exsudats. La hyaloïde postérieure est partiellement décollée du pôle postérieur, sans exercer de traction.

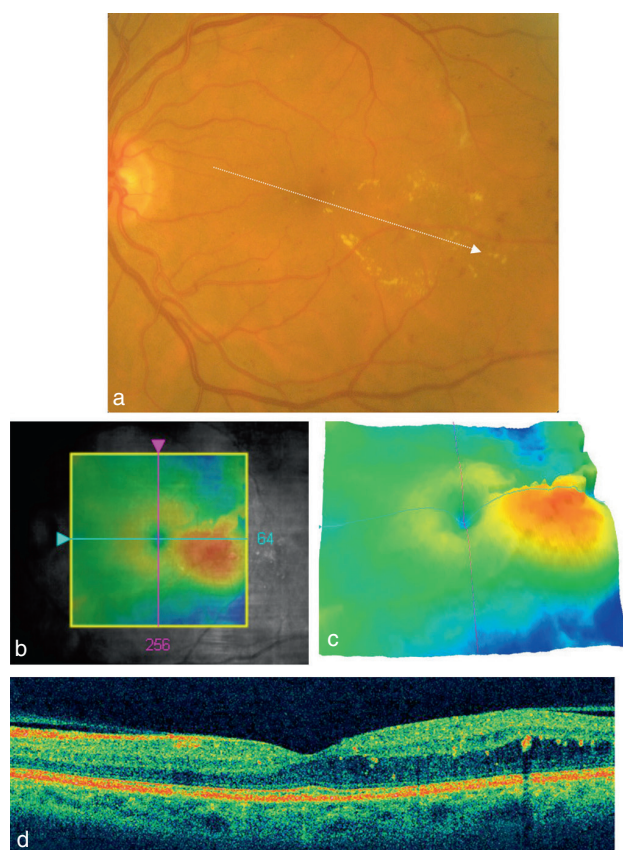
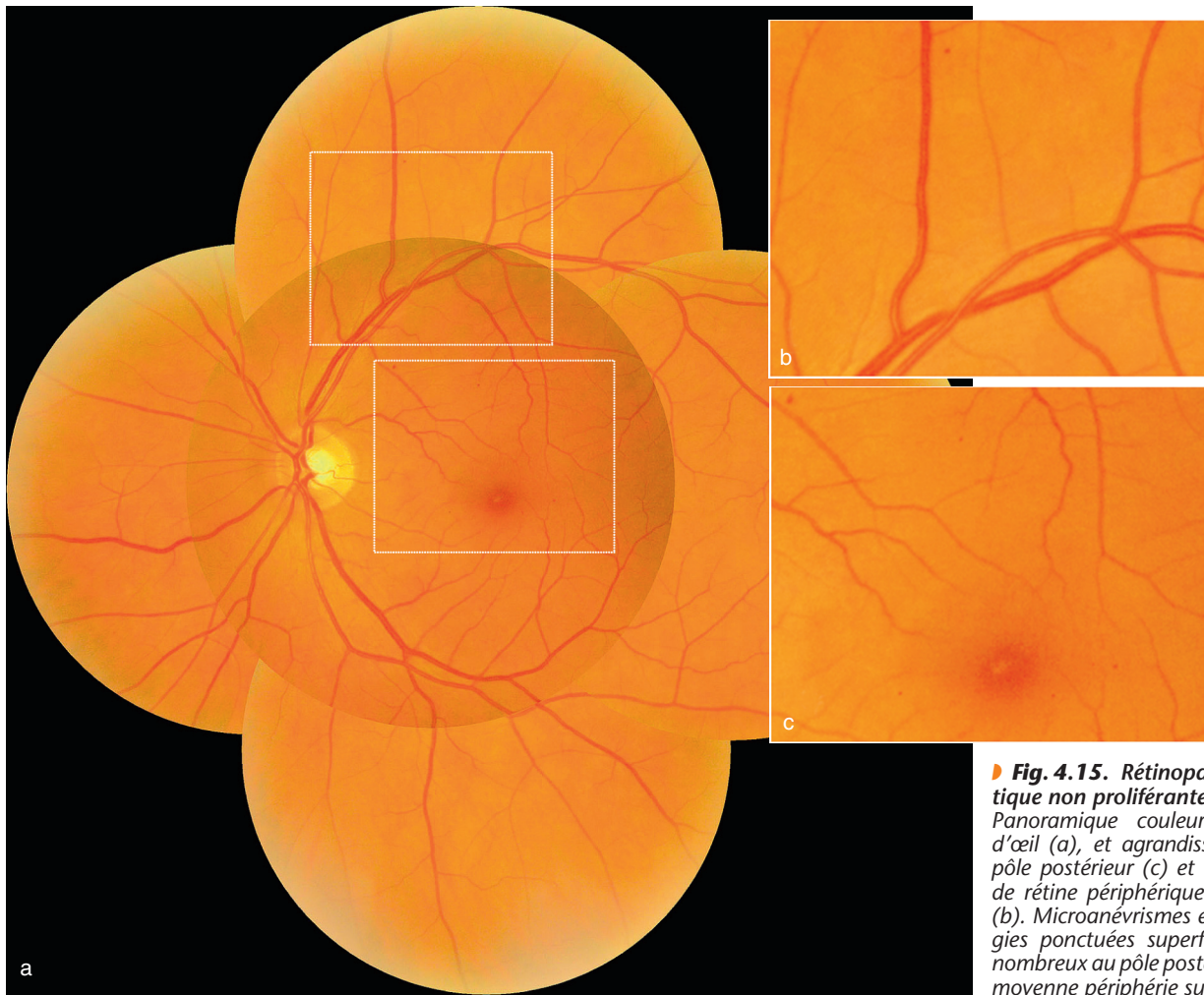


Fig. 4.13. Œdème maculaire modéré.

a. Photographie couleur du pôle postérieur. On observe une zone d'exsudats circinés en temporal de la macula, jouxtant le centre de la macula.
b et c. Reconstruction en 2 et 3 dimensions du pôle postérieur, montrant un épaississement rétinien maculaire localisé jouxtant le centre de la macula, mais ne l'atteignant pas. Il existe une menace visuelle, et le traitement par laser doit être envisagé.
d. Coupe de 6 mm passant par la zone épaissie : il existe un épaississement rétinien maculaire, associé à quelques microkystiques intrarétiniens et des hyperréflexivités correspondant aux exsudats. La hyaloïde postérieure est partiellement décollée du pôle postérieur, sans exercer de traction. L'épaisseur centrofovéolaire est normale.

la distance entre l'épaississement rétinien et/ou les exsudats secs et le centre de la macula, et le risque visuel qui en découle. L'œdème maculaire est classé en minime, modéré ou sévère, selon sa localisation par rapport au centre de la macula. Les exsudats secs peuvent être les témoins d'un œdème maculaire résorbé ou d'un œdème maculaire encore présent. Il faut noter que cette classification, comme la classification de l'ETDRS, ne prend pas en compte le degré d'ischémie maculaire.

Selon l'ETDRS, seul l'œdème maculaire modéré ou sévère relève d'un traitement par laser. Il n'y a pas d'indication de traitement par laser pour l'œdème maculaire minime, qui n'expose pas à un risque de baisse visuelle à moyen ou à long terme.



► **Fig. 4.15. Rétinopathie diabétique non proliférante minime.** Panoramique couleur du fond d'œil (a), et agrandissements du pôle postérieur (c) et d'une zone de rétine périphérique supérieure (b). Microanévrismes et hémorragies ponctuées superficielles peu nombreux au pôle postérieur, et en moyenne périphérie supérieure.

Rétinopathie diabétique non proliférante minime

● Définition

La rétinopathie diabétique non proliférante minime est le premier stade de la rétinopathie diabétique; elle est définie par la présence d'au moins un microanévrisme et/ou d'une hémorragie ponctuée du fond d'œil.

Synonyme : rétinopathie diabétique non proliférante débutante.

Terme anglais : *mild non proliferative diabetic retinopathy* (stades 20, 35 de la classification de l'ETDRS) [18, 19].

● Diagnostic

La rétinopathie diabétique non proliférante minime est diagnostiquée lors de l'examen du fond d'œil fait après dilatation pupillaire, et sur des photographies du fond d'œil. Elle est caractérisée par la présence de microanévrismes en petit nombre associés à des hémorragies punctiformes, prédominant au pôle postérieur. Il peut s'y associer quelques exsudats, des nodules cotonneux.

La photographie du fond d'œil confirme le diagnostic (Fig. 4.15).

L'angiographie à la fluorescéine n'est pas utile à ce stade. Si elle était réalisée, elle montrerait des microanévrismes,

des microzones d'occlusion capillaire, des diffusions capillaires, modérées. La périphérie rétinienne est bien vascularisée.

● Évolution

Elle survient rarement avant 5 à 7 années de diabète. Néanmoins, elle peut être présente dès la découverte du diabète chez les diabétiques de type 2.

La rétinopathie diabétique non proliférante minime évolue progressivement vers la rétinopathie diabétique non proliférante modérée, l'augmentation globale du nombre des microanévrismes étant un bon indice de progression de la rétinopathie diabétique.

Le risque d'évolution vers la prolifération a été chiffré dans le rapport 12 de l'ETDRS : il est assez faible, puisqu'il est de 4,5 % à 1 an, 14,4 % à 3 ans, et 25 % à 5 ans (cf. Tab. 4.4).

Le risque de baisse visuelle modérée (doublement de l'angle visuel) est de 3,6 % à 1 an en l'absence d'œdème maculaire associé et de 15,5 % lorsqu'il existe un œdème maculaire associé. À 5 ans, le risque de baisse visuelle est de 17,6 % en l'absence d'œdème maculaire associé, et de 32 % en cas d'œdème maculaire associé (cf. Tab. 4.5).

L'incidence à 10 ans d'une progression de la rétinopathie diabétique, de l'évolution vers une rétinopathie diabétique proliférante, d'une baisse visuelle, de la cécité

Tableau 4.9
Incidence à 10 ans de la cécité, d’une baisse visuelle (doublement de l’angle visuel), d’une progression de la rétinopathie diabétique (RD), de la rétinopathie diabétique proliférante (RDP) et de l’œdème maculaire chez des patients ayant une rétinopathie diabétique non proliférante minime (d’après [20-22])

Incidence à 10 ans	Young-onset	Older-onset (IT)	Older-onset (NIT)
Cécité	0,6–3,1 %	12–15 %	3–22 %
Baisse visuelle	7,5–12,6 %	36–52,5 %	23–47 %
Progression de la RD	69–85 %	54–71 %	46–79 %
RDP	25–44 %	12–27 %	10–39 %
Œdème maculaire	20–31 %	20–31 %	

IT : insulinotraités; NIT : non insulinotraités.

et de l’œdème maculaire a été donnée par la WESDR et est résumée dans le tableau 4.9 [20, 21]. Ces données sont néanmoins maintenant assez anciennes, et il est probable que le risque évolutif soit moindre actuellement du fait de la meilleure prise en charge des patients diabétiques.

● Rythme de surveillance – Traitement

La rétinopathie diabétique non proliférante minime relève d’une surveillance annuelle du fond d’œil, associée à des photographies du fond d’œil. Il n’y a pas d’indication à une angiographie en fluorescence à ce stade.

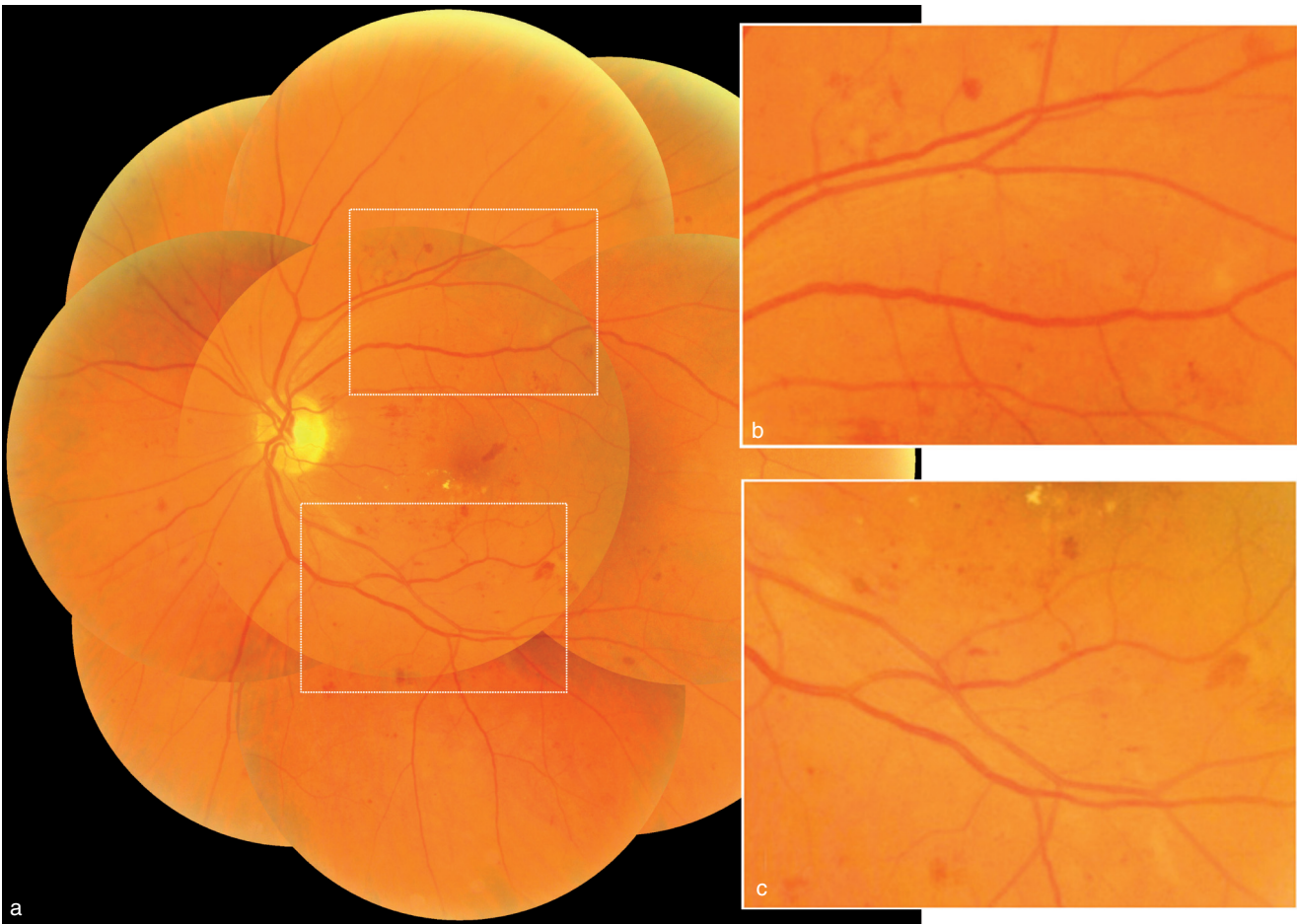
La surveillance doit être plus fréquente dans certaines circonstances où il existe un risque d’aggravation rapide de la rétinopathie diabétique (puberté, adolescence, grossesse).

Il n’y a pas d’indication de traitement par laser à ce stade.

Rétinopathie diabétique non proliférante modérée

● Définition

C’est le stade intermédiaire de la rétinopathie diabétique, correspondant à une rétinopathie diabétique non proliférante associée à une ischémie rétinienne n’ayant pas encore atteint les critères de préprolifération (Fig. 4.16, 4.17 et 4.18).



► Fig. 4.16. Rétinopathie diabétique non proliférante modérée (stade 43 de l’ETDRS).
a. Panoramique couleur du fond d’œil montrant des hémorragies rétinienues au niveau de la périphérie rétinienne, mais dont le nombre et la densité au niveau de chacun des quadrants de la périphérie rétinienne sont inférieurs à ceux de la photographie 2a de l’ETDRS.
b. On observe un AMIR de grande taille le long d’une branche de la veine temporale supérieure.
c. Il existe par ailleurs de nombreuses hémorragies rétinienues en périphérie macula et des exsudats pôle postérieur.

Termes anglais : *background retinopathy, moderate non proliferative diabetic retinopathy* (stades 43-47 de la classification de l'ETDRS).

● **Diagnostic**

Au fond d'œil et sur les photographies du fond d'œil, la rétinopathie diabétique non proliférante modérée est caractérisée par la présence d'assez nombreux ou de nombreux microanévrismes et/ou hémorragies en « flammèches » ou ponctuées de nodules cotonneux et de signes indirects d'ischémie rétinienne : AMIR peu nombreuses (dans un seul quadrant de la périphérie rétinienne), anomalies veineuses (dans moins de deux quadrants), hémorragies intrarétiniennes en « taches » (dans moins de quatre quadrants).

L'angiographie montre des territoires de non-perfusion rétinienne localisés en périphérie rétinienne.

● **Évolution**

Le risque d'évolution de la rétinopathie diabétique non proliférante vers la prolifération a été chiffré dans le rapport 12 de l'ETDRS [23] : il était de 12 à 26 % à 1 an, de 29,6 à 47,6 % à 3 ans et de 44 à 66,4 % à 5 ans, pour les stades 43 et 47 respectivement (cf. Tab. 4.4) [24, 25].

Plus récemment, Younis *et al.*, dans l'étude de Liverpool, ont chiffré le risque évolutif d'une cohorte de patients diabétiques de types 1 et 2, inclus dans un programme de dépistage systématique de la rétinopathie diabétique, et ayant initialement une rétinopathie diabétique non proliférante modérée (Tab. 4.10) [26, 27].

Tableau 4.10
de cécité à 1, 3 et 5 ans, d'une rétinopathie diabétique à haut risque de cécité et d'une maculopathie sévère menaçant la vision chez des patients ayant initialement une rétinopathie diabétique non proliférante (RDNP) modérée

RDNP modérée	Incidence	STRD*	STMD**
Type 1	1 an 3 ans 5 ans	3,6 (0,5–6,6) 14,8 (8,1–21,4) 26,8 (13,6–40,0)	2,9 (0,2–5,6) 13,4 (6,7–20,0) 25,7 (11,8–39,5)
Type 2	1 an	5,0 (3,5–6,5)	3,7 (2,4–5,0)
	3 ans	16 (13,1–18,8)	13,4 (10,7–16,1)
	5 ans	28,9 (24,4–33,4)	25,5 (21,1–29,9)

*STRD : sight-threatening diabetic retinopathy;
**STMD : sight-threatening maculopathy.



► **Fig. 4.17. Rétinopathie diabétique non proliférante modérée (stade 47 de l'ETDRS).**
a. Panoramique couleur du fond d'œil.
b et c. Agrandissements au niveau de la périphérie rétinienne supérieure et inférieure : le nombre des hémorragies rétinienne est plus important que sur la figure 4.16, témoignant d'une ischémie rétinienne périphérique plus sévère, mais n'ayant pas atteint les critères de préprolifération. Il existe par ailleurs des nodules cotonneux et quelques hémorragies en flammèche.

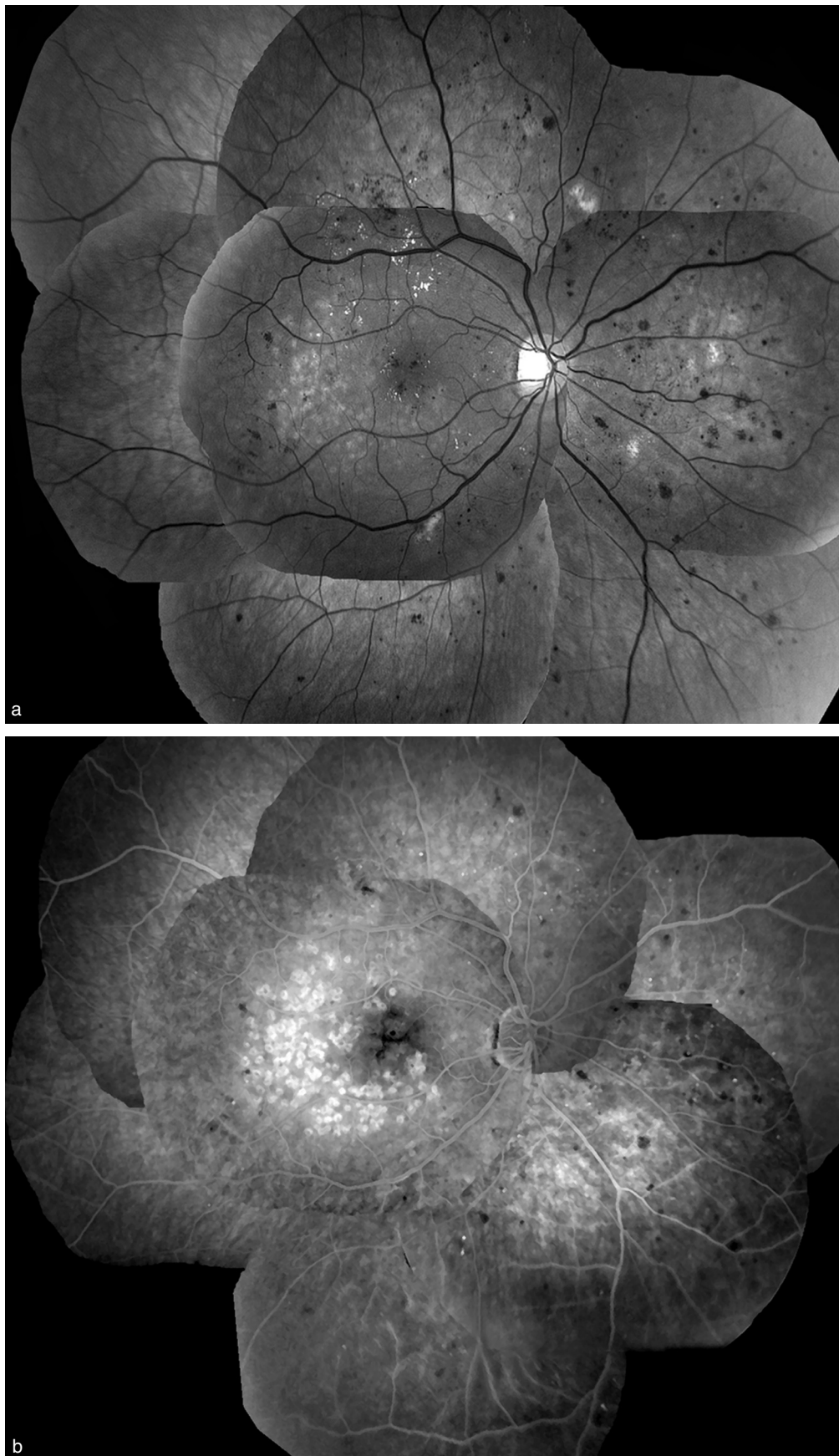


Fig. 4.18. Rétinopathie diabétique non proliférante modérée (stade 47 de l'ETDRS).
a. Clichés en lumière verte. Montage du fond d'œil. On observe de nombreuses hémorragies rétiniennes en « taches » dans au moins 3 quadrants de la périphérie rétinienne témoignant d'une ischémie rétinienne modérément sévère n'ayant pas encore atteint les critères de préprolifération.
b. Rétinopathie diabétique non proliférante modérée (même patient). Montage angiographique du fond d'œil. L'angiographie objective des territoires ischémiques rétiens prédominant en nasal de la papille et au niveau de la périphérie rétinienne inférieure.

Le risque de baisse visuelle modérée (doublement de l'angle visuel) est de 3,6 % à 1 an en l'absence d'œdème maculaire associé, et de 15,5 % lorsqu'il existe un œdème maculaire associé. À 5 ans, le risque de baisse visuelle est de 17,6 % en l'absence d'œdème maculaire associé, et de 32 % en cas d'œdème maculaire associé (cf. Tab. 4.5) [24, 25].

L'incidence à 10 ans d'une progression de la rétinopathie diabétique, de l'évolution vers une rétinopathie diabétique proliférante, d'une baisse visuelle et de la cécité a été donnée par la WESDR et est résumée dans le tableau 4.11 [28-31]. Ces données sont néanmoins maintenant assez anciennes, et il est probable que le risque évolutif soit moindre actuellement du fait de la meilleure prise en charge des patients diabétiques.

● Rythme de surveillance – Traitement

À ce stade, le rythme de surveillance dépend de la maculopathie associée. En l'absence d'œdème maculaire, une surveillance ophtalmologique tous les 6 mois à un an est habituellement indiquée (fond d'œil + photographies du fond d'œil ± angiographie). S'il existe un œdème maculaire, la surveillance ophtalmologique est réalisée tous les 4 à 6 mois. La surveillance doit être cependant plus fréquente dans certaines circonstances où il existe un risque d'aggravation rapide de la rétinopathie diabétique (puberté, grossesse, équilibration rapide de la glycémie).

Il n'y a pas d'indication à traiter par laser l'ischémie rétinienne périphérique tant que les critères de préprolifération ne sont pas atteints. En revanche, l'œdème maculaire «cliniquement significatif», s'il est présent sera traité par laser.

Rétinopathie diabétique non proliférante sévère

● Définition

C'est le stade auquel la rétinopathie diabétique présente un risque élevé, mais non certain, d'évoluer vers la néovascularisation à court ou moyen terme.

Synonyme : rétinopathie diabétique préproliférante.

Termes anglais : *severe non proliferative diabetic retinopathy* (stade 53), *very severe non proliferative diabetic retinopathy* (stade 57) (d'après la classification de l'ETDRS).

Tableau 4.11

Incidence à 10 ans de la cécité, d'une baisse visuelle (doublement de l'angle visuel), d'une progression de la rétinopathie diabétique (RD), de la rétinopathie diabétique proliférante (RDP) et de l'œdème maculaire chez des patients ayant une rétinopathie diabétique non proliférante modérée (d'après [28-31])

Incidence à 10 ans	Young-onset	Older-onset (IT)	Older-onset (NIT)
Cécité	10 %	21-23 %	18 %
Baisse visuelle	16-19 %	39-56 %	51 %
Progression de la RD	64-86 %	61-87 %	18-50 %
RDP	50-82 %	51-81 %	50-54 %
Œdème maculaire	19-34 %	22-51 %	

IT : insulinotraités; NIT : non insulinotraités.

● Diagnostic

Sa définition a été donnée précisément par l'ETDRS. Elle est basée sur des critères ophtalmoscopiques et photographiques, et non angiographiques. Elle est en pratique courante définie par un des trois critères suivants (règle 4-2-1) (Fig. 4.19 et 4.20) :

- présence de microanévrismes ou hémorragies rétinienues dont la sévérité est supérieure ou égale à la photographie standard 2A (Fig. 4.3) de l'ETDRS dans chacun des quatre quadrants de la périphérie rétinienne ;
- ou présence de veines moniliformes dont la sévérité est supérieure ou égale à la photographie standard 6A (Fig. 4.4) de l'ETDRS dans deux quadrants de la périphérie rétinienne ;
- ou présence d'AMIR modérément sévères dont la sévérité est supérieure ou égale à la photographie standard 8A (Fig. 4.3) de l'ETDRS dans un quadrant de la périphérie rétinienne.

La rétinopathie diabétique non proliférante très sévère (stade 57) est définie par l'association d'au moins deux de ces critères, et présente un risque très élevé de prolifération à court terme (Fig. 4.21).

L'angiographie objective habituellement l'ischémie rétinienne étendue sous forme de vastes territoires d'hypoperfusion périphérique. Parfois, l'angiographie est trompeuse, les territoires non perfusés étant « réhabités » par de nombreuses AMIR (Fig. 4.21). Mais aucune étude n'a jusqu'à présent évalué statistiquement la surface d'ischémie rétinienne à partir de laquelle il existe un risque de préprolifération. C'est pourquoi il n'existe pas actuellement de critère angiographique de préprolifération.

Par ailleurs, la connaissance des critères ophtalmoscopiques est particulièrement intéressante pour diagnostiquer une rétinopathie diabétique non proliférante sévère, dans les cas où l'angiographie est difficile à interpréter (cataracte, épithélium pigmenté clair).

● Évolution

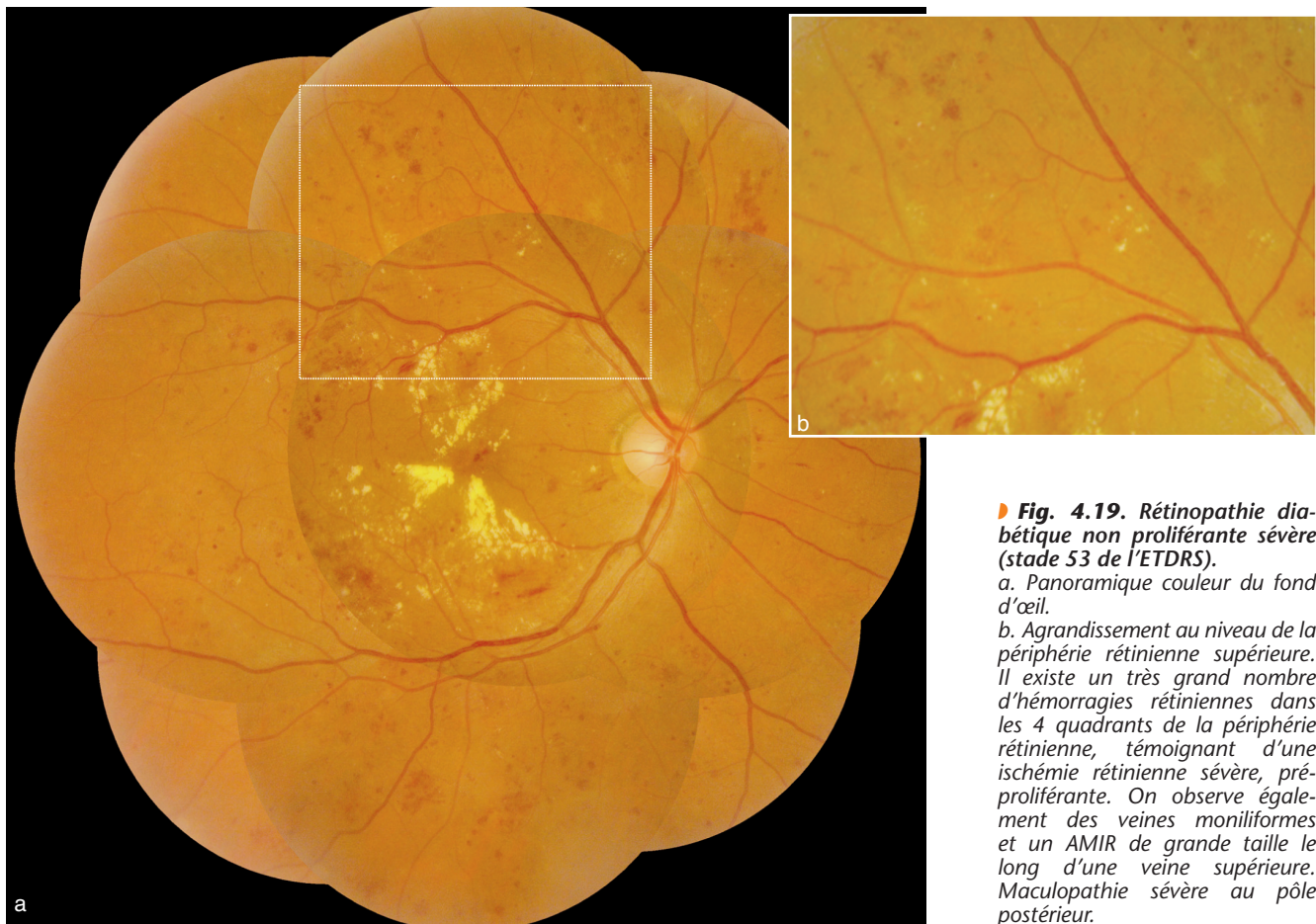
Le risque d'évolution vers la néovascularisation a été chiffré par l'étude de l'ETDRS : au stade de rétinopathie diabétique non proliférante sévère, il existe un risque d'évolution vers la néovascularisation de 51,5 % à 1 an et un risque de 17 % d'évoluer vers une forme à haut risque de cécité. À 3 ans, ces risques sont respectivement de 71 % et 44,4 % ; et à 5 ans, de 79,5 % et 58 % (cf. Tab. 4.4).

En cas de rétinopathie diabétique non proliférante très sévère, le risque de prolifération est encore plus important : 45 % de forme à haut risque à 1 an et 71 % à 5 ans [32-34].

Ce risque est majoré dans certaines circonstances : grossesse, équilibration rapide de la glycémie, puberté, adolescence, circonstances au cours desquelles l'évolution vers la néovascularisation peut être très rapide.

Younis *et al.*, dans l'étude de Liverpool, ont chiffré le risque évolutif d'une cohorte de patients diabétiques de types 1 et 2, inclus dans un programme de dépistage systématique de la rétinopathie diabétique, et ayant initialement une rétinopathie diabétique non proliférante modérée (Tab. 4.12) [35, 36].

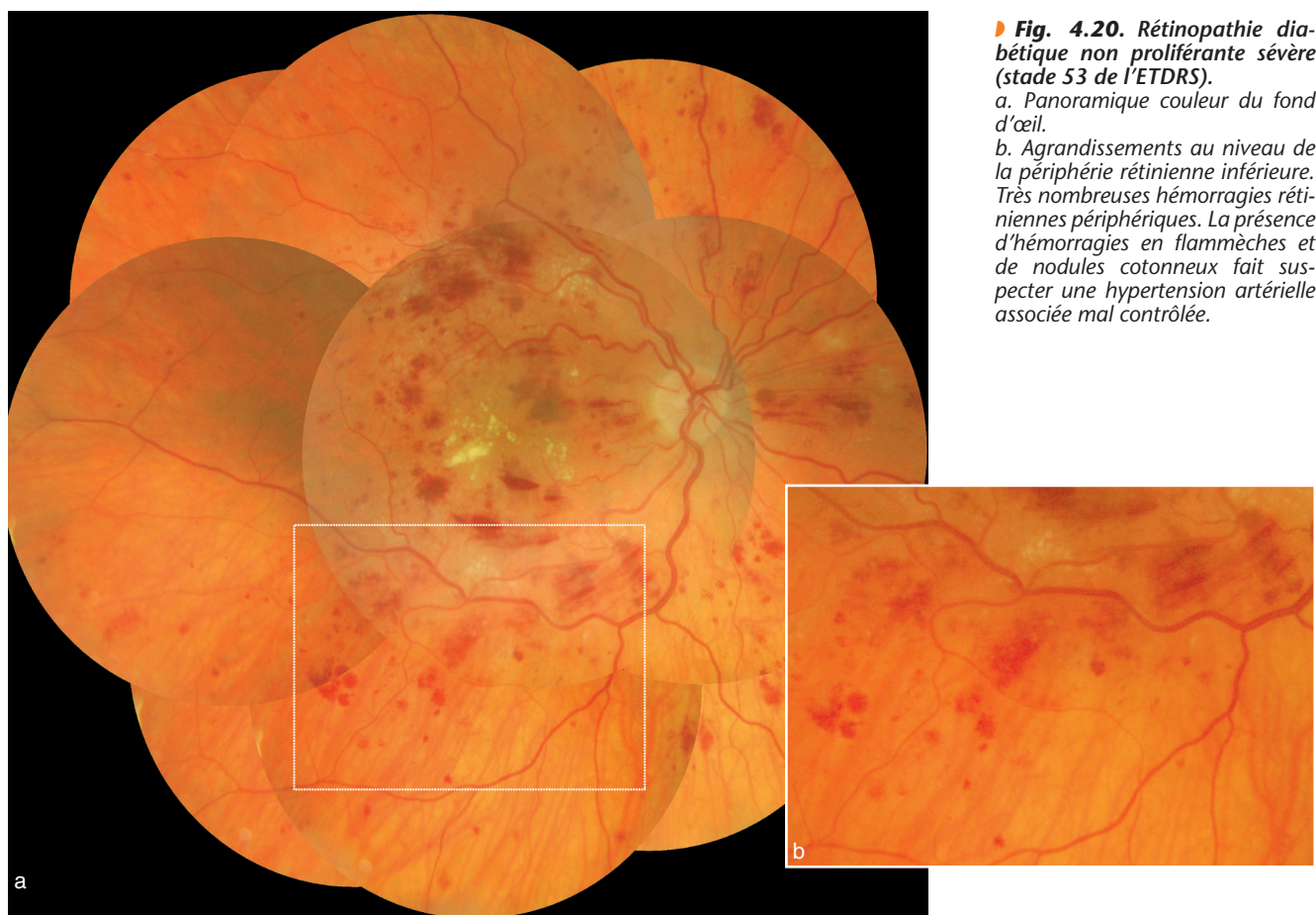
Le risque de baisse visuelle modérée (doublement de l'angle visuel) est de 3,6 % à 1 an en l'absence d'œdème



► **Fig. 4.19.** Rétinopathie diabétique non proliférante sévère (stade S3 de l'ETDRS).

a. Panoramique couleur du fond d'œil.

b. Agrandissement au niveau de la périphérie rétinienne supérieure. Il existe un très grand nombre d'hémorragies rétinienne dans les 4 quadrants de la périphérie rétinienne, témoignant d'une ischémie rétinienne sévère, pré-proliférante. On observe également des veines moniliformes et un AMIR de grande taille le long d'une veine supérieure. Maculopathie sévère au pôle postérieur.



► **Fig. 4.20.** Rétinopathie diabétique non proliférante sévère (stade S3 de l'ETDRS).

a. Panoramique couleur du fond d'œil.

b. Agrandissements au niveau de la périphérie rétinienne inférieure. Très nombreuses hémorragies rétinienne périphériques. La présence d'hémorragies en flammèches et de nodules cotonneux fait suspecter une hypertension artérielle associée mal contrôlée.



► **Fig. 4.21.** Rétinopathie diabétique non proliférante très sévère (stade 57 de l'ETDRS).
a. Photomontage du fond d'œil. Les trois critères de préprolifération sont présents, avec nombreuses hémorragies en « taches » dans quatre quadrants de la périphérie rétinienne, veines moniliformes dans trois quadrants de la périphérie rétinienne, et AMIR sévères dans au moins deux quadrants de la périphérie rétinienne.
b. Montage angiographique chez le même patient. L'angiographie confirme l'ischémie rétinienne périphérique très sévère, sans néovascularisation. L'ischémie rétinienne sévère se traduit à la fois par de vastes zones de non perfusion dans les territoires rétiniens inférieurs et par la présence de nombreux AMIRs dans les territoires rétiniens supérieurs.

Tableau 4.12
Incidence à 1, 3 et 5 ans d'une rétinopathie diabétique à haut de cécité risque et d'une maculopathie sévère menaçant la vision chez des patients ayant initialement une rétinopathie diabétique non proliférante sévère

Rétinopathie diabétique non proliférante sévère	Incidence	STRD*	STMD**
Type 1	1 an 3 ans 5 ans	13,5 (4,2–22,7) 49,9 (34–49,9) 66,6 (36,9–95,7)	11,6 (3–20,2) 36,8 (16,7–56,9) 54,9 (24–85,7)
Type 2	1 an 3 ans 5 ans	15,0 (10,2–19,8) 41,1 (33,6–48,6) 63,2 (53,4–73)	10,6 (6,4–14,8) 33,3 (25,7–40,9) 43,8 (32,6–55,0)

*STRD : sight-threatening diabetic retinopathy;

**STMD : sight-threatening maculopathy.

Tableau 4.13
Incidence à 10 ans de la cécité, d'une baisse visuelle (doublement de l'angle visuel), d'une progression de la rétinopathie diabétique (RD), de la rétinopathie diabétique proliférante (RDP) et de l'œdème maculaire chez des patients ayant une rétinopathie diabétique non proliférante sévère (d'après [37–40])

Incidence à 10 ans	Young-onset	Older-onset (IT)	Older-onset (NIT)
Cécité	16,7 %	16,7 %	
Baisse visuelle	58,3 %	37,5 %	50 %
Progression de la RD	75 %	61,5 %	20 %
RDP (facteur de haut risque)	75 (53,3) %	61,5 (21) %	20 (20) %
Œdème maculaire	50 %		

IT : insulinotraités; NIT : non insulinotraités.

maculaire associé, et de 8,6 % lorsqu'il existe un œdème maculaire associé. À 5 ans, le risque de baisse visuelle est de 17,6 % en l'absence d'œdème maculaire associé, et de 30 % en cas d'œdème maculaire associé (cf. Tab. 4.5).

L'incidence à 10 ans d'une progression de la rétinopathie diabétique, de l'évolution vers une rétinopathie diabétique proliférante, d'une baisse visuelle et de la cécité a été donnée par la WESDR et est résumée dans le tableau 4.13 [37–40].

● Rythme de surveillance – Traitement

La photocoagulation panrétinienne (PPR) n'est pas obligatoire, mais doit être discutée à ce stade. L'indication de PPR dépend d'un certain nombre de facteurs (voir chapitre sur les indications de la PPR).

Si elle est décidée, en l'absence de circonstances d'aggravation rapide, elle devra être menée progressivement sur 12 à 18 mois pour minorer ses effets secondaires.

S'il existe initialement un œdème maculaire, la photocoagulation panrétinienne devra être particulièrement prudente, et systématiquement précédée par un traitement de l'œdème maculaire; le patient devra être informé du risque de baisse visuelle lié au traitement. Un cas particulier est l'œdème maculaire associé à une rétinopathie diabétique floride chez le sujet jeune : dans ce cas, le traitement de l'œdème maculaire n'est pas obligatoire (cf. chapitre 6).

Si la photocoagulation panrétinienne n'est pas réalisée, une surveillance attentive est indispensable, tous les 4 à 6 mois.

Rétinopathie diabétique proliférante

● Définition

C'est une rétinopathie diabétique compliquée de néovascularisation prérétinienne et/ou prépapillaire.

Elle est qualifiée de minime, modérée ou sévère selon la gravité de la néovascularisation.

Terme anglais : *proliferative diabetic retinopathy* (mild, moderate, severe) (stades 61 à 85 de la classification de l'ETDRS) [41–43].

● Diagnostic

Il repose sur la détection de néovaisseaux prérétiniens et/ou prépapillaires à l'examen du fond d'œil, sur les photographies du fond d'œil, ou sur l'angiographie.

On parle de rétinopathie diabétique proliférante minime ou débutante lorsqu'il existe un ou plusieurs bouquets de néovaisseaux prérétiniens dont la taille est inférieure à 1/2 surface papillaire (Fig. 4.22).

On parle de rétinopathie diabétique proliférante modérée lorsqu'il existe un ou plusieurs bouquets de néovaisseaux prérétiniens dont la taille est supérieure à 1/2 surface papillaire ou lorsqu'il existe des néovaisseaux prépapillaires dont la taille est inférieure à 1/3 surface papillaire (Fig. 4.23 et 4.24).

On parle de rétinopathie diabétique proliférante sévère lorsqu'il existe des néovaisseaux prépapillaires dont la taille est supérieure à 1/3 surface papillaire (Fig. 4.25 et 4.26).

On parle de rétinopathie diabétique proliférante compliquée, lorsqu'il existe une hémorragie pré- ou intravitréenne, un décollement de rétine, une rubéose irienne, ou un glaucome néovasculaire (Fig. 4.27).

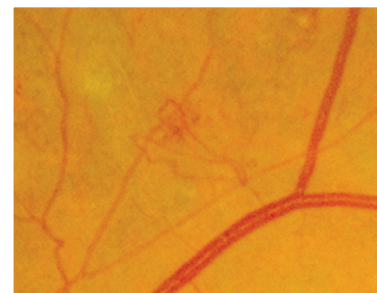
Les néovaisseaux prérétiniens ou prépapillaires peuvent s'accompagner de fibrose prérétinienne plus ou moins exubérante. La fibrose peut se contracter. Sa composante prérétinienne, lorsqu'elle se contracte, peut entraîner une traction sur la macula et une ectopie maculaire. Au maximum, sa contraction tangentielle et vitréorétinienne peut entraîner un décollement de rétine.

● Évolution

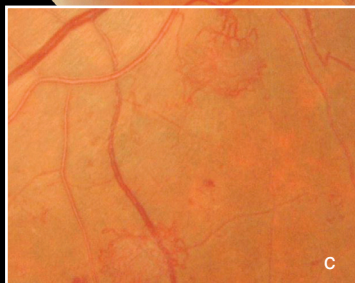
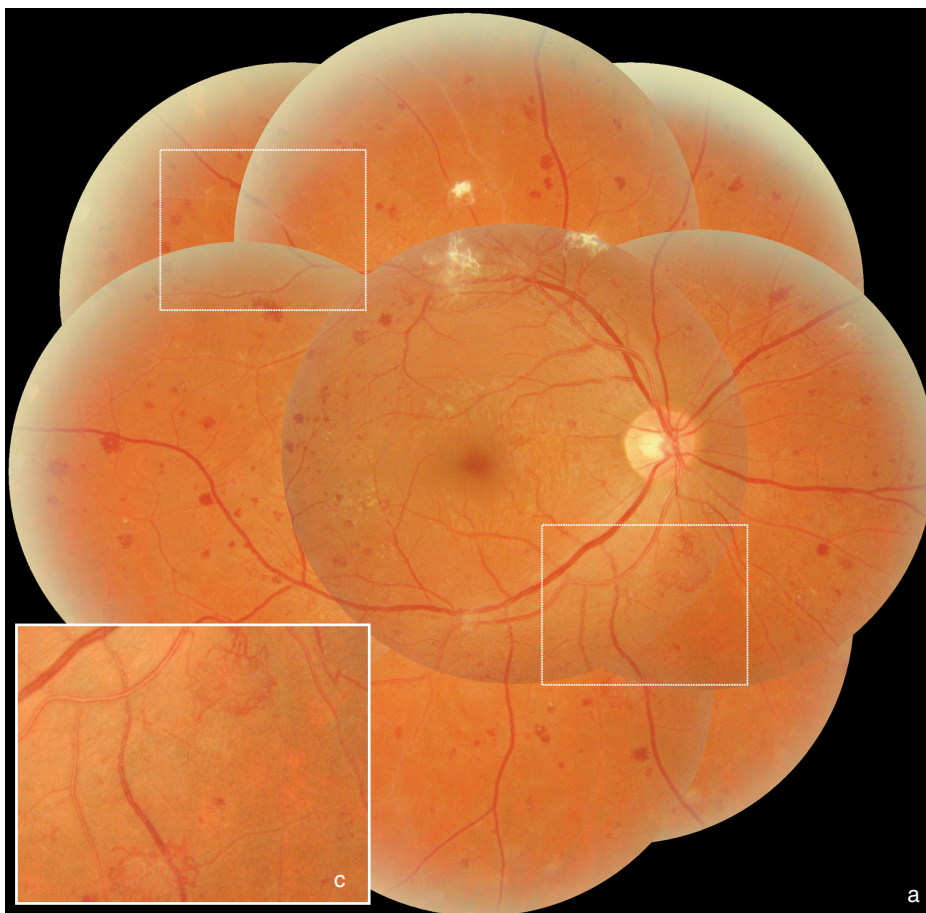
Le risque de baisse visuelle est d'autant plus grand que la rétinopathie diabétique proliférante est sévère. Il est lié au saignement des néovaisseaux et au risque de décollement de rétine.

En cas de rétinopathie diabétique proliférante débutante, le risque visuel est sensiblement identique à celui de la rétinopathie diabétique non proliférante sévère.

Le risque de baisse visuelle sévère a été chiffré dans la DRS [44, 45] (une baisse visuelle sévère était définie par une acuité visuelle inférieure à 5/200 lors de



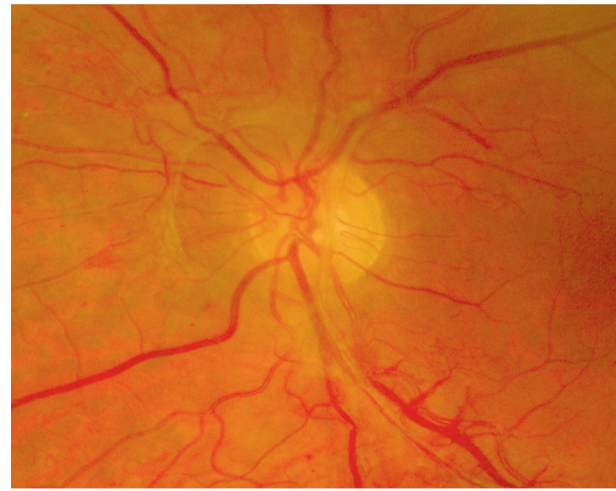
► **Fig. 4.22. Rétinopathie diabétique proliférante débutante.**
a. Panoramique couleur du fond d'œil.
b. Présence de néovaisseaux pré-rétiniens d'une taille inférieure à 1/2 surface papillaire provenant de la veine temporale supérieure.



► **Fig. 4.23. Rétinopathie diabétique proliférante modérée.**
a Panoramique couleur du fond d'œil. Il existe une ischémie rétinienne périphérique très sévère, comme en témoignent les nombreuses hémorragies rétinienne périphériques, les AMIR en nasal de la papille et les vaisseaux artériels déshabités en rétine supérieure (b).
c. Présence de plusieurs bouquets de néovaisseaux pré-rétiniens de grande taille le long de l'arcade vasculaire temporelle inférieure et en inférieur de la papille.



► **Fig. 4.24. Rétinopathie diabétique proliférante modérée.** Néovaisseaux prépapillaires dont la taille est inférieure à 1/2 surface papillaire.



► **Fig. 4.25. Rétinopathie diabétique proliférante sévère.** Néovaisseaux prépapillaires de très grande taille, associés à une fibrose.



► **Fig. 4.26. Rétinopathie diabétique proliférante sévère.** Panoramique couleur du fond d'œil (a). Présence de plusieurs bouquets de néovaisseaux pré-rétiniens de grande taille (a et c) associés à des néovaisseaux prépapillaires de grande taille (agrandissement b). Il existe une ischémie rétinienne périphérique très sévère, comme en témoignent les nombreuses hémorragies rétiniennes périphériques, les AMIR en nasal de la papille, les veines moniliformes, et les vaisseaux artériolaires déshabités (a et b).

deux examens successifs distants de 4 mois). À 2 ans, le risque de baisse visuelle sévère était de 3,2 % pour les yeux ayant une rétinopathie diabétique non proliférante sévère, et de 7 % pour les yeux ayant une rétinopathie diabétique proliférante sans facteur de haut risque (minime ou modérée). À 4 ans, ce risque était respectivement de 12,8 et 20,9 %.

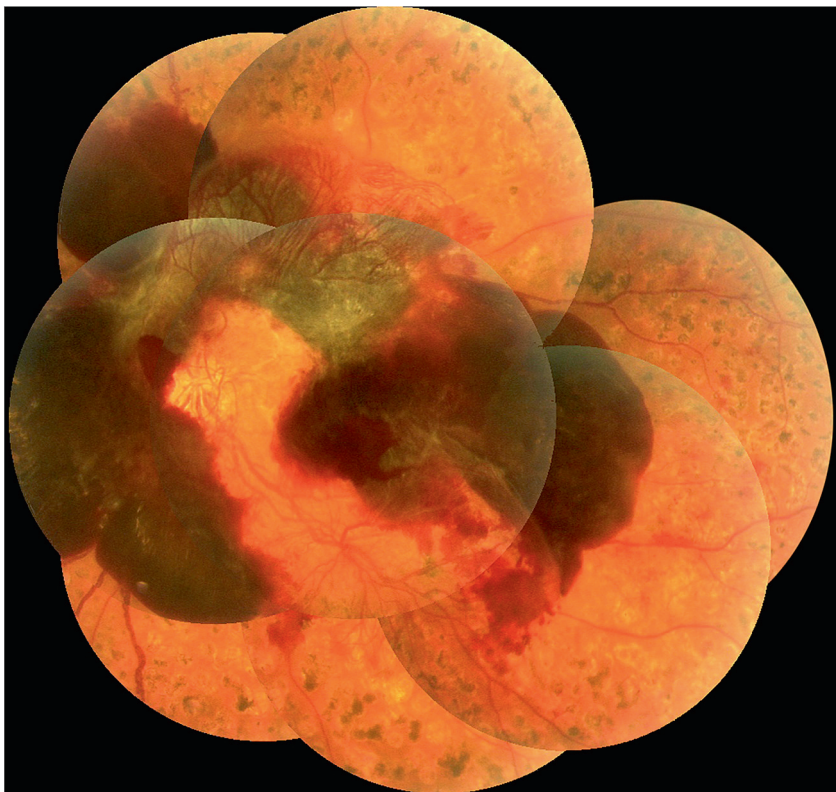
Pour les yeux présentant une rétinopathie diabétique proliférante associée à des facteurs de « haut risque de

cécité », le risque de baisse visuelle sévère était, en l'absence de traitement, de 26 % à 2 ans et 44 % à 4 ans.

L'incidence à 10 ans de la cécité et d'un doublement de l'angle visuel a été donnée par la WESDR et est résumée dans le tableau 4.14 [46-48].

● Traitement

Le traitement de la rétinopathie diabétique proliférante est la photocoagulation panrétinienne. Sa rapidité



► **Fig. 4.27.** Rétinopathie diabétique proliférante sévère compliquée d'un volumineux hématome rétro-hyaloïdien prémaculaire, et en nasal de la papille, associé à une néovascularisation floride, persistante malgré la photocoagulation panrétinienne. Indication à une vitrectomie.

Tableau 4.14
Incidence à 10 ans de la cécité, d'une baisse visuelle (doublement de l'angle visuel) chez les patients ayant une rétinopathie diabétique proliférante (d'après [43, 46, 48])

Incidence à 10 ans	Young-onset	Older-onset (IT)	Older-onset (NIT)
Cécité	19 à 35 %	23,5 %	
Baisse visuelle	21 à 53 %	52 à 80 %	20 %

dépend de la sévérité de l'affection. Schématiquement, le traitement devra être terminé en 1 à 2 mois, en cas de rétinopathie diabétique proliférante associée à des « facteurs de haut risque » ou en cas de rubéose irienne; en revanche, pour des néovaisseaux prérétiniens isolés, la photocoagulation peut être menée à raison d'une séance par mois ou tous les 2 mois, s'étalant sur 6 mois à 1 an.

Œdème maculaire focal

● Définition

L'œdème maculaire focal est un épaississement rétinien maculaire œdémateux, secondaire à des diffusions à partir de points de fuite localisés [49, 50].

Terme anglais : *focal macular oedema*.

● Diagnostic

Le diagnostic de l'œdème maculaire focal est biomicroscopique. Il se traduit cliniquement par une zone

d'épaississement rétinien localisée, focale ou multifocale, centrée par des anomalies microvasculaires groupées (Fig. 4.28, 4.29 et 4.30). Il est le plus souvent associé à des exsudats qui s'organisent en couronne plus ou moins complète autour des anomalies microvasculaires responsables de la diffusion (exsudats circinés ou en « couronne », Fig. 4.28). Les lésions microvasculaires causales (microanévrismes ou AMIR) siègent le plus souvent en dehors des 1500 µm de la macula proprement dite, mais l'œdème et les exsudats se propagent dans l'aire maculaire. La partie de la couronne exsudative qui encoche la macula prend une apparence stellaire liée à la disposition radiaire des fibres de Henle. Plusieurs couronnes exsudatives peuvent coexister au pôle postérieur (Fig. 4.29).

La localisation précise de l'œdème maculaire focal par rapport au centre de la macula peut être analysée sur des photographies stéréoscopiques de 30° centrées sur la macula, ou plus facilement maintenant grâce à l'OCT. L'angiographie permet de repérer les anomalies microvasculaires responsables des diffusions.

La sévérité de l'œdème maculaire focal dépend de sa localisation par rapport au centre de la fovéa; on le classe en minime, modéré, ou sévère, selon la classification internationale de l'œdème maculaire (cf. chapitre 4).

● Évolution spontanée

L'évolution spontanée des exsudats dépend de l'évolution des lésions microvasculaires causales. Leur régression spontanée est inhabituelle, mais

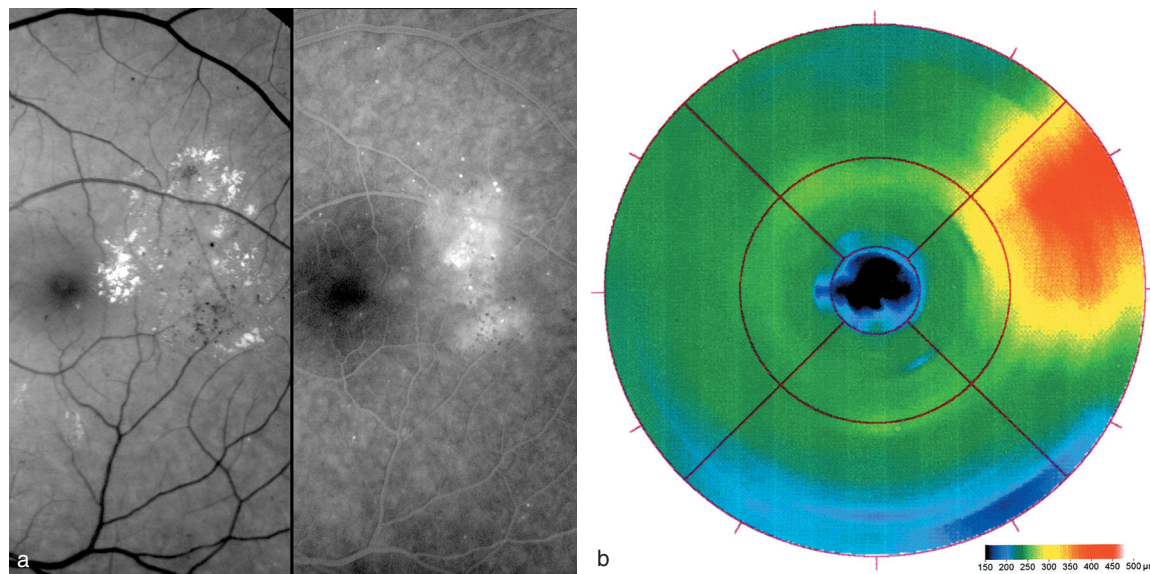


Fig. 4.28. Œdème maculaire focal modéré.
a. Zone d'œdème focal située en temporal de la macula, entourée d'une couronne d'exsudats.
b. Cartographie maculaire : la région orangée et jaune correspond à la zone d'œdème focal.

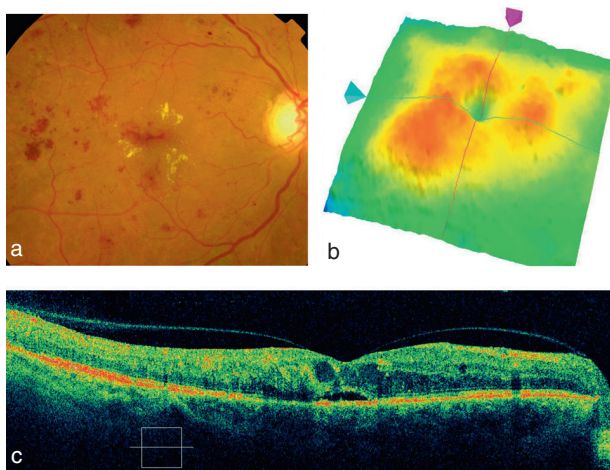


Fig. 4.29. Œdème plurifocal sévère.
a. Photographie couleur : nombreuses hémorragies rétiniennes et 3 groupes d'exsudats affleurant la macula.
b. Cartographie maculaire en 3 dimensions : il existe 3 zones périfovéales d'épaississement rétinien affleurant le centre de la macula. La dépression fovéolaire est conservée.
c. Coupe de 12 mm montrant l'épaississement maculaire, quelques kystes intrarétiniens, et un décollement séreux rétinien sous fovéolaire. La hyaloïde postérieure est partiellement décollée du pôle postérieur.

elle est possible lorsque les lésions microvasculaires s'occluent spontanément [51]. Les récurrences sont fréquentes.

Le plus souvent, les exsudats ont tendance à s'accumuler près de la foveola. Lorsqu'ils s'accumulent dans une foveola œdémateuse, ils peuvent réaliser un placard exsudatif fovéolaire de mauvais pronostic visuel.

● Traitement

Le traitement de l'œdème focal repose sur la photocoagulation au laser des anomalies microvasculaires responsables de l'œdème (photocoagulation focale),

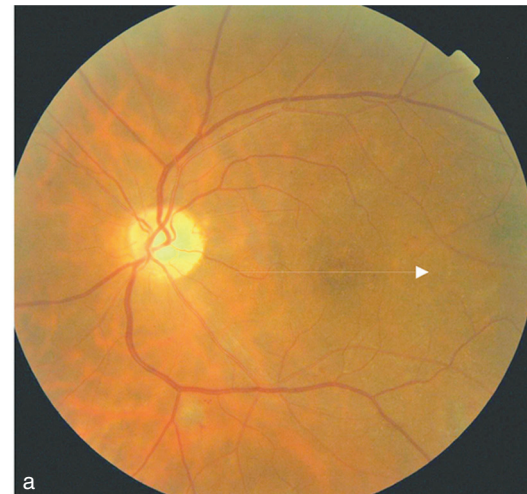


Fig. 4.30. Œdème maculaire focal modéré sans exsudats.
a. Photographie couleur : on n'observe aucun exsudat.
b et c. La cartographie maculaire montre un important épaississement rétinien localisé en temporal de la macula, n'atteignant pas le centre de la macula.

lorsque l'œdème maculaire est modéré ou sévère. D'après l'ETDRS, il n'y a pas d'indication à traiter par laser l'œdème maculaire minime.

Plusieurs études ont montré l'efficacité de cette photocoagulation pour préserver l'acuité visuelle et faire disparaître l'œdème maculaire focal [51-56]. Les récurrences sont néanmoins fréquentes.

Œdème maculaire diffus

● Définition

C'est un épaissement rétinien maculaire œdémateux étendu, mal limité, secondaire à des diffusions à partir de l'ensemble du lit capillaire maculaire dilaté.

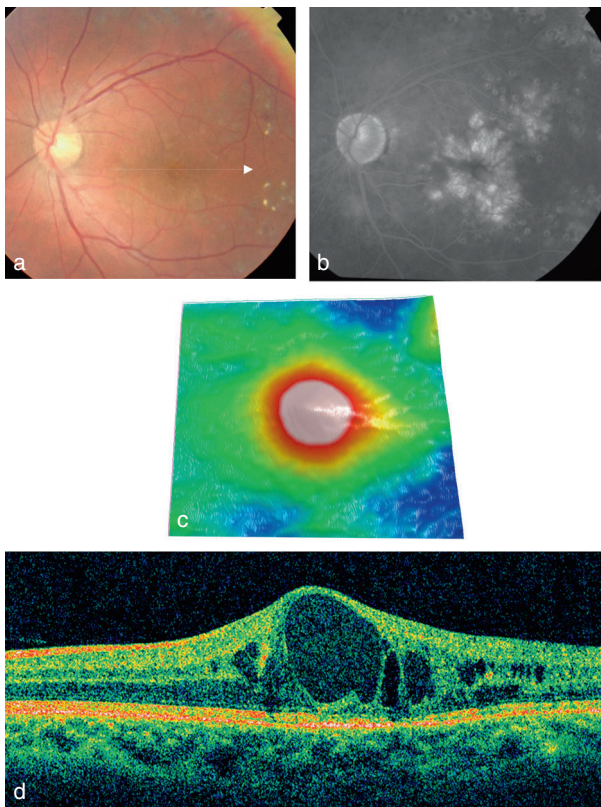
Terme anglais : *diffuse macular oedema*.

● Diagnostic

Le diagnostic de l'œdème maculaire diffus est biomicroscopique. Son étendue et son importance sont évaluées par l'examen biomicroscopique à l'aide d'une lentille de contact.

Biomicroscopiquement, l'œdème maculaire diffus se traduit par un épaissement rétinien étendu de la région maculaire, mal limité. Il atteint le centre de la macula. Des logettes cystoïdes intrarétiniennes peuvent être visibles en fente lumineuse (Fig. 4.31, 3.56 et 3.58).

En angiographie, il existe une diffusion de la fluorescéine à partir des capillaires maculaires. En cas d'œdème maculaire cystoïde, on peut observer sur les clichés tardifs à 10 minutes, une accumulation du colorant à contours bien définis dans les logettes. La présence d'une logette centrale, fovéolaire, est un élément de gravité.



► **Fig. 4.31.** Œdème maculaire diffus cystoïde.

a. Photographie couleur : quelques exsudats en temporal du pôle postérieur, cicatrices de laser.
b. Temps tardif de l'angiographie : œdème maculaire cystoïde.
c. Cartographie maculaire en 3 dimensions : important épaissement centromaculaire.
d. Coupe OCT : important épaissement rétinien maculaire avec nombreux kystes intrarétiniens et volumineuse logette centrale. On observe des interruptions de la ligne de jonction des segments externes des photorécepteurs.

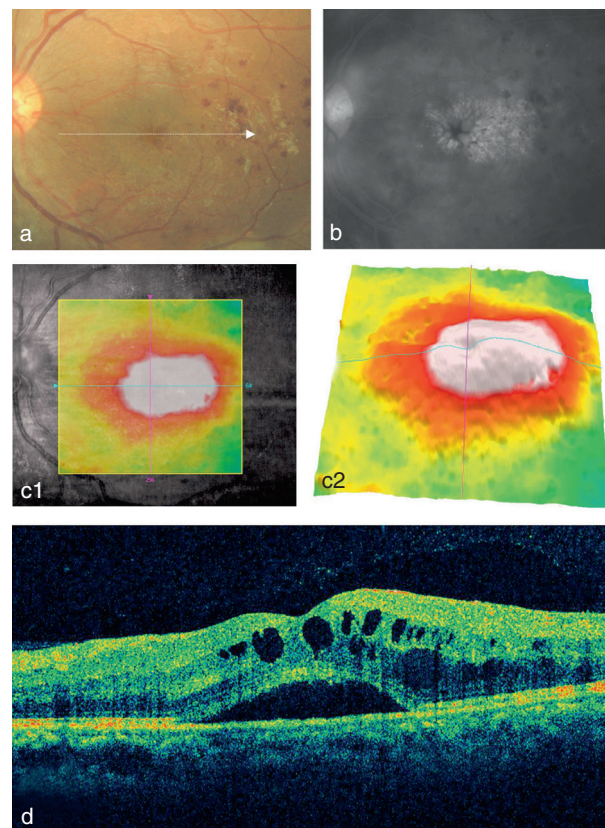
Lorsque l'œdème diffus est important, il peut s'accompagner d'un vaste décollement séreux rétinien maculaire, visible au biomicroscope. Dans ce cas, l'acuité visuelle est le plus souvent très diminuée.

L'examen par OCT permet de quantifier avec précision et de façon reproductible l'épaisseur rétinienne. De plus, l'OCT visualise les kystes rétinien dans l'épaisseur de la rétine et montre parfois un décollement séreux rétinien infraclinique, non visible au biomicroscope (Fig. 4.32).

L'œdème maculaire diffus peut être isolé ou associé à un œdème maculaire focal (œdème maculaire mixte) (Fig. 4.32 et 3.57).

● Évolution spontanée

L'évolution de l'œdème maculaire diffus est lente, mais elle conduit habituellement à une dégradation progressive de la vision [57, 58]. Dans le groupe de patients de l'ETDRS ayant un œdème maculaire et suivis pendant 3 ans sans traitement par laser, l'acuité visuelle s'est dégradée (doublement de l'angle visuel) au bout de 3 ans dans 24 % des



► **Fig. 4.32.** Œdème maculaire mixte avec décollement séreux rétinien.

a. Photographie couleur : nombreuses hémorragies rétiniennes en temporal du pôle postérieur, cicatrices de laser.
b. Temps tardif de l'angiographie : œdème maculaire cystoïde avec plusieurs logettes centrales, et s'étendant en temporal de la macula.
c. Cartographie maculaire en 3 dimensions : important épaissement centromaculaire, asymétrique, s'étendant en temporal de la macula.
d. Coupe OCT horizontale : important épaissement rétinien maculaire avec nombreux kystes intrarétiniens, plus important dans la région temporale, et associé à un décollement séreux rétinien. Il existe une indication à réaliser une photocoagulation focale dans la région temporo-maculaire.

yeux. Le pronostic fonctionnel de l'œdème maculaire diffus est médiocre, même après traitement par laser.

On peut cependant observer une fluctuation de l'œdème maculaire, c'est-à-dire sa disparition au moins transitoire, qui traduit sa possible sensibilité aux fluctuations glycémiques ou volémiques. On a souligné le probable rôle de la rétention hydrique et de l'hypertension artérielle (en cas de décompensation cardiaque ou rénale) dans l'aggravation de l'œdème maculaire : ainsi, des améliorations après hémodialyse ont été rapportées [59, 60].

Des fluctuations nyctémérales de l'œdème maculaire ont été décrites, l'épaisseur maculaire étant plus importante le matin, au réveil, et diminuant au cours de la journée [61, 62].

● Traitement

Il est difficile.

Il doit être au mieux préventif : l'étude UKPDS a montré qu'un équilibre strict de la glycémie et surtout de la tension artérielle permettait de réduire le risque de baisse visuelle chez les diabétiques de type 2, essentiellement par une diminution de l'incidence de l'œdème maculaire [63, 64].

Le traitement curatif repose sur la photocoagulation au laser (photocoagulation en quinquonce) [57]. Compte tenu de l'efficacité inconstante du laser, des alternatives thérapeutiques sont en cours d'évaluation, telles que les injections intraoculaires de corticoïdes ou d'anti-VEGF (cf. chapitre 7).

Maculopathie ischémique

● Définition

C'est une occlusion étendue des capillaires maculaires et parfois des artérioles à destinée maculaire. Bresnick

la définit comme un agrandissement de la zone avasculaire centrale, supérieur à plus de deux fois son diamètre normal [65, 66].

Terme anglais : *ischaemic maculopathy*.

● Diagnostic

La maculopathie ischémique est une forme peu fréquente de maculopathie diabétiques. Elle s'observe habituellement lors d'une rétinopathie diabétique sévère, préproliférante ou proliférante. À l'examen du fond d'œil, on peut observer au niveau de la macula des vaisseaux artériolaires occlus, blancs (Fig. 4.33). La présence de nombreuses hémorragies rétinienues profondes dans la région maculaire est également évocatrice d'ischémie maculaire (Fig. 4.34).

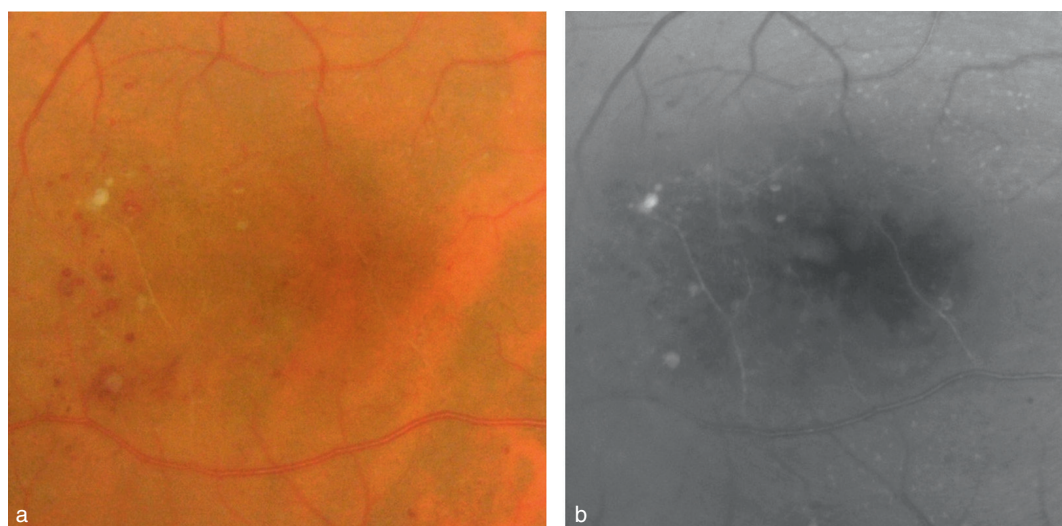
L'OCT peut faire suspecter l'ischémie maculaire en montrant une zone centrale atrophique (Fig. 4.35). Le diagnostic repose sur l'angiographie qui montre l'agrandissement de la zone avasculaire centrale, et l'occlusion étendue des capillaires de la région maculaire et des artérioles à destinée maculaire (Fig. 4.34).

● Évolution

Le retentissement visuel de cette ischémie maculaire est variable. L'acuité visuelle peut être paradoxalement bonne s'il s'agit d'une maculopathie ischémique sèche avec amincissement rétinien, au moins au début de son évolution. En revanche, l'acuité visuelle est effondrée lorsque l'ischémie maculaire est associée à un œdème maculaire.

● Traitement

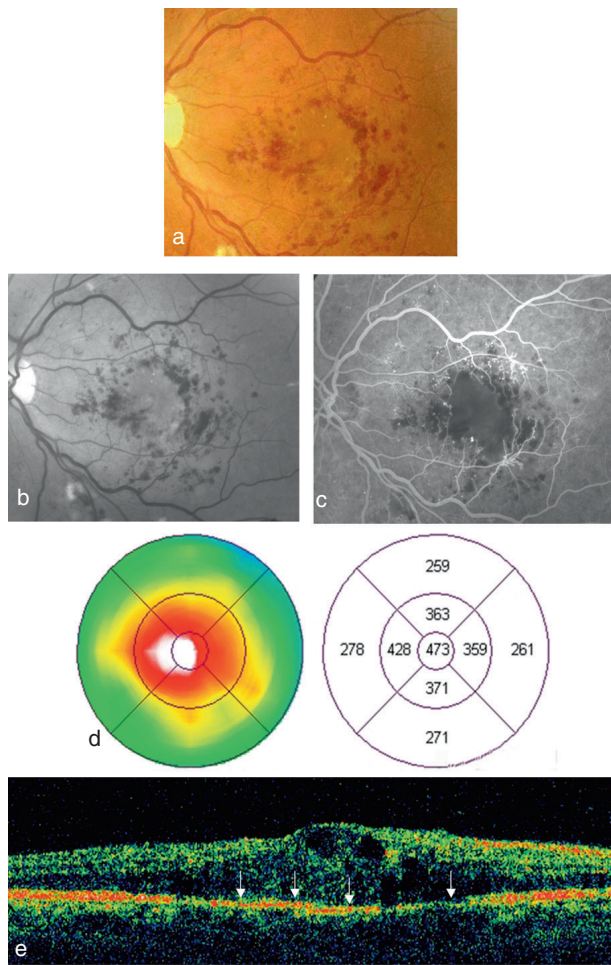
Il n'y a pas de traitement efficace de la maculopathie ischémique.



► **Fig. 4.33. Maculopathie ischémique.**

a. Photographie couleur : la présence de vaisseaux artériolaires blancs, déshabités, doit faire suspecter une maculopathie diabétique.

b. Le cliché en lumière bleue montre encore mieux ces vaisseaux déshabités, ainsi que l'élargissement de la zone sombre centrale qui évoque une ischémie maculaire.



► **Fig. 4.34. Œdème maculaire diffus associé à une maculopathie ischémique.**

a et b. Photographie couleur et anérythre de la macula montrant de nombreuses hémorragies rétiniennes qui doivent faire évoquer une ischémie maculaire.

c. L'angiographie montre un vaste élargissement de la zone avasculaire centrale, avec une non-perfusion capillaire au moins égale à deux surfaces papillaires.

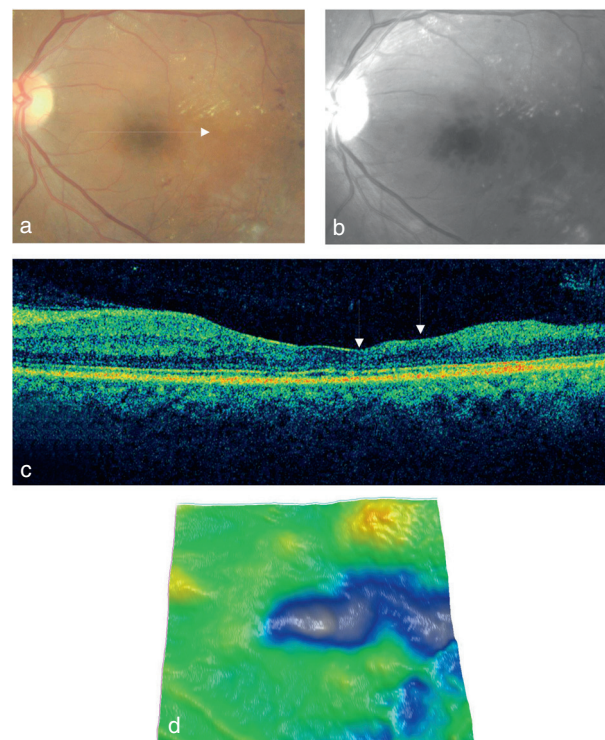
d. La cartographie en couleur montre un épaississement maculaire prédominant dans la région centrale.

e. Coupe horizontale de 6 mm : il existe un important épaississement rétinien maculaire microkystique. La rupture de la ligne des photorécepteurs (flèches) doit faire suspecter une mauvaise acuité visuelle. L'acuité visuelle est en effet de 1/20.

Références

Classification - Généralités

- [1] Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs. An extension of the modified Airlie House Classification. ETDRS report number 10. *Ophthalmology* 1991; 98 : 786-806.
- [2] Kohnner EM. The evolution and natural history of diabetic retinopathy. *Int Ophthalmol Clin* 1978; 18 : 1-16.
- [3] Oakley N, Hill DW, Joplin GF, Kohnner EM, Fraser TR. Diabetic retinopathy, the assessment of severity and progress by comparison with a set of standard fundus photographs. *Diabetologica* 1967; 3 : 402.
- [4] The Diabetic Retinopathy Study research group. Diabetic Retinopathy Study. report n° 7. A modification of the Airlie House classification of diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1981; 21 : 210-226.
- [5] The Diabetic Retinopathy Study research group. Four risk factors for severe visual loss in diabetic retinopathy. The third report from the Diabetic Retinopathy Study. *Arch Ophthalmol* 1979; 97 : 654-655.
- [6] Wilkinson CP, Ferris III FL, Klein RE, Lee PP, Agardh CD, Davis M, Dills D, Kampik A, Pararajasegaram R, Verdaguer JT, representing the Global Retinopathy Project Group. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology* 2003; 110 : 1677-1682.



► **Fig. 4.35. Maculopathie ischémique en OCT.**

a. Photographie couleur : quelques exsudats en temporal du pôle postérieur.

b. Cliché en lumière bleue : zone sombre temporo-maculaire évoquant une atrophie rétinienne.

c. Coupe OCT horizontale montrant l'amincissement rétinien avec atrophie des couches internes de la rétine temporo-maculaire (flèches).

d. La cartographie maculaire en 3 dimensions confirme l'atrophie rétinienne centrale s'étendant en temporo-maculaire. Cet aspect est très évocateur d'ischémie maculaire chez un patient diabétique.

- [7] Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. Classification of diabetic retinopathy from fluorescein angiograms. ETDRS report number 11. *Ophthalmology* 1991; 98 : 807-822.
- [8] Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. Fundus photographic risk factors for progression of diabetic retinopathy. ETDRS report number 12. *Ophthalmology* 1991; 98 : 823-833.
- [9] Klein BE, Davis MD, Segal P, Long JA, Harris A, Haug GA et al. Diabetic retinopathy. Assessment of severity and progression. *Ophthalmology* 1984; 91 : 10-17.
- [10] Klein R, Klein BE, Magli YL, Brothers RJ, Meuer SM, Moss SE et al. An alternative method of grading diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 1986; 93 : 1183-1187.
- [11] Aldington SJ, Kohnner EM, Meuer S, Klein R, Sjolie AK for the EURODIAB IDDM Complications Study. Methodology for retinal photography and assessment of diabetic retinopathy: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetologia* 1995; 38 : 437-444.
- [12] Massin P, Angioi-Duprez K, Bacin F, et al. Recommandations de l'ALFEDIAM pour le dépistage et la surveillance de la rétinopathie diabétique. *Diabet Metab*, 1996, 22, 203-209.
- [13] Bresnick GH. Diabetic maculopathy. A critical review highlighting diffuse macular edema. *Ophthalmology* 1983; 90 : 1301-1317.
- [14] Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. Photocoagulation for diabetic macular edema. ETDRS report number 1. *Arch Ophthalmol* 1985; 103 : 1796-1806.
- [15] Sigelman J. Diabetic macular edema in juvenile-and adult-onset diabetes. *Am J Ophthalmol* 1980; 90 : 287-296.
- [16] Whitlocke RA, Kearns M, Blach RK, Hamilton AM. The diabetic maculopathies. *Trans Ophthalmol* 1979; 99 : 314-320.
- [17] Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. Photocoagulation for diabetic macular edema: ETDRS report number 4. *Int Ophthalmol Clin* 1987; 27 : 265-272.

Rétinopathie diabétique non proliférante minime

- [18] Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs. An

- extension of the modified Airlie House classification. ETDRS report number 10. *Ophthalmology* 1991; 98 : 786-806
- [19] Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. Fundus photographic risk factors for progression of diabetic retinopathy. ETDRS report number 12. *Ophthalmology* 1991; 98 : 823-833
- [20] Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XIV. Ten-year incidence and progression of diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1994; 112 : 1217-1228
- [21] Moss SE, Klein R, Klein BE. Ten-year incidence of visual loss in a diabetic population. *Ophthalmology* 1994; 101 : 1061-1070
- [22] Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy: XV. The long term incidence of macular edema. *Ophthalmology* 1995; 102 : 7-16

Rétinopathie diabétique non proliférante modérée

- [23] Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. Fundus photographic risk factors for progression of diabetic retinopathy. ETDRS report number 12. *Ophthalmology* 1991; 98 : 823-833.
- [24] Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9. *Ophthalmology* 1991; 98 : 766-785
- [25] Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs. An extension of the modified Airlie House classification. ETDRS report number 10. *Ophthalmology* 1991; 98 : 786-806
- [26] Younis N, Broadbent DM, Harding SP, Vora JP. Incidence of sight-threatening retinopathy in Type 1 diabetes in a systematic screening programme. *Diabet Med*. 2003; 20 : 758-765.
- [27] Younis N, Broadbent DM, Vora JP, Harding SP. Incidence of sight-threatening retinopathy in patients with type 2 diabetes in the Liverpool Diabetic Eye Study: a cohort study. *Lancet*. 2003; 361 : 195-200.
- [28] Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy: XIV. Ten-year incidence and progression of diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1994; 112 : 1217-1228
- [29] Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XV. The long term incidence of macular edema. *Ophthalmology* 1995; 102 : 7-16
- [30] Klein R, Meuer SM, Moss SE, Klein BE. Retinal microaneurysm counts and ten-year progression of diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1995; 113 : 1386-1391
- [31] Moss SE, Klein R, Klein BE. Ten-year incidence of visual loss in a diabetic population. *Ophthalmology* 1994; 101 : 1061-1070

Rétinopathie diabétique non proliférante sévère

- [32] Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9. *Ophthalmology* 1991; 98 : 766-785
- [33] Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs. An extension of the modified Airlie House classification. ETDRS report number 10. *Ophthalmology* 1991; 98 : 786-806
- [34] Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. Fundus photographic risk factors for progression of diabetic retinopathy. ETDRS report number 12. *Ophthalmology* 1991; 98 : 823-833
- [35] Younis N, Broadbent DM, Harding SP, Vora JP. Incidence of sight-threatening retinopathy in Type 1 diabetes in a systematic screening programme. *Diabet Med*. 2003; 20 : 758-765.
- [36] Younis N, Broadbent DM, Vora JP, Harding SP. Incidence of sight-threatening retinopathy in patients with type 2 diabetes in the Liverpool Diabetic Eye Study: a cohort study. *Lancet*. 2003; 361 : 195-200.
- [37] Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy: XIV. Ten-year incidence and progression of diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1994; 112 : 1217-1228
- [38] Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XV. The long term incidence of macular edema. *Ophthalmology* 1995; 102 : 7-16
- [39] Klein R, Meuer SM, Moss SE, Klein BE. Retinal microaneurysm counts and ten-year progression of diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1995; 113 : 1386-1391
- [40] Moss SE, Klein R, Klein BE. Ten-year incidence of visual loss in a diabetic population. *Ophthalmology* 1994; 101 : 1061-1070

Rétinopathie diabétique proliférante

- [41] Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9. *Ophthalmology* 1991; 98 : 766-785.

- [42] Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs. An extension of the modified Airlie House classification. ETDRS report number 10. *Ophthalmology* 1991; 98 : 786-806.
- [43] Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. Fundus photographic risk factors for progression of diabetic retinopathy. ETDRS report number 12. *Ophthalmology* 1991; 98 : 823-833.
- [44] The Diabetic Retinopathy Study research group. Diabetic Retinopathy Study. Report number 7. A modification of the Airlie House classification of diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1981; 21 : 210-226.
- [45] The Diabetic Retinopathy Study research group. Four risk factors for severe visual loss in Diabetic Retinopathy. The third report from the Diabetic Retinopathy Study. *Arch Ophthalmol* 1979; 97 : 654-65.
- [46] Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy : XIV. Ten-year incidence and progression of diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1994; 112 : 1217-1228.
- [47] Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy : XV. The long-term incidence of macular edema. *Ophthalmology* 1995; 102 : 7-16.
- [48] Moss SE, Klein R, Klein BE. Ten-year incidence of visual loss in a diabetic population. *Ophthalmology* 1994; 101 : 1061-1070.

Cédème maculaire focal

- [49] Bresnick GH. Diabetic maculopathy. A critical review highlighting diffuse macular edema. *Ophthalmology* 1983; 90 : 1301-1317.
- [50] Bresnick GH. Diabetic macular edema. A review. *Ophthalmology* 1986; 93 : 989-997.
- [51] Massin-Korobelnik P, Gaudric A, Coscas G. Spontaneous evolution and treatment of diabetic cystoid macular edema. *Graefes Archive of Ophthalmol* 1994; 232 : 279-289.
- [52] Blankenship GW. Diabetic macular edema and argon laser photocoagulation : a prospective randomized study. *Ophthalmology* 1979; 86 : 69-78.
- [53] Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. Photocoagulation for diabetic macular edema. ETDRS report number 1. *Arch Ophthalmol* 1985; 103 : 1796-1806.
- [54] Gaudric A, Ramioul E, Chaine G, Coscas G. Traitement de l'œdème maculaire cystoïde diabétique par photocoagulation au laser à l'argon. *J Fr Ophtalmol* 1984; 7 : 291-304.
- [55] Patz A, Schatz H, Gittelson AM, Berkow JW, Ticho U. Macular edema. An overlooked complication of diabetic retinopathy. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1973; 77 : 34-41.
- [56] Whitelocke RA, Kearns M, Blach RK, Hamilton AM. The diabetic maculopathies. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1979; 99 : 314-320.

Cédème maculaire diffus

- [57] Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. Photocoagulation for diabetic macular edema. ETDRS report number 1. *Arch Ophthalmol* 1985; 103 : 1796-1806.
- [58] Massin-Korobelnik P, Gaudric A, Coscas G. Spontaneous evolution and treatment of diabetic cystoid macular edema. *Graefes Arch Ophthalmol* 1994; 232 : 279-289.
- [59] Bresnick GH. Diabetic maculopathy. A critical review highlighting diffuse macular edema. *Ophthalmology* 1983; 90 : 1301-1317.
- [60] Bresnick GH. Diabetic macular edema. A review. *Ophthalmology* 1986; 93 : 989-997.
- [61] Paques M, Massin P, Sahel JA, et al. Circadian fluctuations of macular edema in patients with morning vision blurring : correlation with arterial pressure and effect of light deprivation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46 : 4707-11.
- [62] Polito A, Polini G, Chiodini RG, Isola M, Soldano F, Bandello F. Effect of posture on the diurnal variation in clinically significant diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48 : 3318-23.
- [63] UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 342 : 837-853.
- [64] UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. UKPDS 38. *Br Med J* 1998; 317 : 703-318.

Maculopathie ischémique

- [65] Bresnick GH, Condit R, Syrjala S, Palta M, Groo A, Korth K. Abnormalities of the foveolar avascular zone in diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1984; 102 : 1286-1293.
- [66] Bresnick GH, Engerman R, Davis MD, De Venecia G, Myers FL. Patterns of ischemia in diabetic retinopathy. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1976; 81 : 694-709.

Recommandations et modalités de dépistage et de surveillance

Dépistage de la rétinopathie diabétique

*Recommandations pour le dépistage de la rétinopathie diabétique
par photographies du fond d'œil*

Surveillance de la rétinopathie diabétique

Examens complémentaires

Dépistage de la rétinopathie diabétique

● Recommandations de dépistage de la rétinopathie diabétique

En France, les recommandations de l'ALFEDIAM (1996), celles de l'ANAES (1999), ainsi que celles de l'AFSSAPS (2006) et récemment de la HAS (2007), préconisent une surveillance annuelle du fond d'œil de tout patient diabétique [1-5]. Ceci est en accord avec la majorité des recommandations internationales, même s'il existe des variantes selon les pays (Tab. 5.1). En effet, la fréquence du dépistage peut être modulée en fonction du terrain diabétique : un dépistage de la rétinopathie diabétique tous les 2 ans chez un patient diabétique de type 2 sans facteurs de risque majeur, et sans rétinopathie diabétique semble suffisant. Les études épidémiologiques les plus récentes ne montrent, en effet, aucun cas d'évolution de tels patients vers une forme sévère de rétinopathie diabétique en un an [6]. En revanche, les patients à risque (diabète ancien, mauvais équilibre glycémique et/ou tensionnel, traitement par insuline) doivent être impérativement dépistés tous les ans.

Diabétique de type 1

Le début du diabète est connu avec précision chez un diabétique de type 1. La rétinopathie diabétique ne survient en général pas avant 7 ans d'évolution du diabète, mais après 20 ans d'évolution, 90 à 95 % des diabétiques ont une rétinopathie diabétique.

Un examen du fond d'œil sera réalisé à la découverte du diabète, puis tous les ans. Même si le fond d'œil est habituellement normal pendant les 5 premières années, il est important de sensibiliser le patient dès le début de son diabète à la nécessité d'une surveillance ophtalmologique régulière. Par ailleurs, il existe des « diabètes de type 1 lents » méconnus pendant quelques années, et il n'est pas rare de diagnostiquer chez ces patients une

rétinopathie diabétique dans les 2 à 3 ans après la découverte du diabète.

Chez les enfants, il n'est pas nécessaire que le premier examen de dépistage soit réalisé avant l'âge de 10 ans.

Diabétique de type 2

Le début de la maladie est souvent inconnu. L'examen ophtalmologique initial peut déjà découvrir une rétinopathie diabétique plus ou moins évoluée (20 % des diabétiques de type 2 ont une rétinopathie diabétique lors de la découverte de leur diabète) [12].

Un examen du fond d'œil est donc impératif dès la découverte du diabète. La surveillance ophtalmologique sera ensuite réalisée tous les ans ou plus fréquemment s'il existe une rétinopathie diabétique évoluée à la découverte du diabète.

● Modalités de l'examen de dépistage de la rétinopathie diabétique

L'examen de dépistage porte sur la détection de la rétinopathie diabétique

Il doit comprendre au minimum un interrogatoire, comprenant l'obtention des renseignements suivants :

- signes fonctionnels ophtalmologiques, antécédents ophtalmologiques ;
- type et durée du diabète, type de traitement ;
- modification récente du traitement hypoglycémiant ;
- grossesse en cours.

Et l'examen du fond d'œil de préférence par photographies du fond d'œil avec ou sans dilatation pupillaire, à défaut par ophtalmoscopie indirecte à la lampe à fente après dilatation pupillaire, réalisée par un ophtalmologiste (www.has-sante.fr).

Le patient diabétique doit par ailleurs bénéficier d'un examen ophtalmologique périodique complet chez l'ophtalmologiste.

Tableau 5.1

Recommandations pour le dépistage de la rétinopathie diabétique (RD) en fonction des pays. Il faut donc distinguer le cas des diabétiques de type 1 de celui des diabétiques de type 2

Recommandations de surveillance ophtalmologique	Diabète de type 1 1 ^{er} examen Surveillance	Diabète de type 2 1 ^{er} examen Surveillance
Retinopathy Working Party (Europe) 1991 [7]	Diagnostic du diabète puis FO au moins tous les 2 ans, annuel ou + en cas de RD	Diagnostic du diabète puis FO au moins tous les 2 ans, annuel ou + en cas de RD
ADA/AOA (USA) 1992 [8]	Après 5 ans de diabète, puis FO au moins annuel	Diagnostic du diabète Pas de RD : FO 4 ans plus tard, puis annuel Si RD, FO annuel
ALFEDIAM (France) 1996 [5]	Diagnostic du diabète puis FO au moins annuel	Diagnostic du diabète puis FO au moins annuel
NHMRC (Australie) 2008 [9]	Diagnostic du diabète puis FO au moins tous les 2 ans	Diagnostic du diabète puis FO au moins tous les 2 ans
Royal College of Ophthalmologist (UK) 2005 [10]	Diagnostic du diabète puis FO au moins annuel	Diagnostic du diabète puis FO au moins annuel
AAO (USA) 1998 [11]	Après 5 ans de diabète puis FO au moins annuel	Diagnostic du diabète puis FO au moins annuel
ANAES 1999 (France) [1]		Diagnostic du diabète puis FO au moins annuel
AFFSAPS [2]		Diagnostic du diabète puis FO au moins annuel

Il existe deux modalités de dépistage de la rétinopathie diabétique : l'ophtalmoscopie indirecte et la photographie du fond d'œil. L'angiographie à la fluoresceïne n'est pas un examen de dépistage du fait de son caractère invasif, de son coût et de ses risques. Il n'y a donc aucune indication de l'angiographie en fluorescence pour la prise en charge de la rétinopathie diabétique tant que le fond d'œil est normal (ANAES, 1999) [1].

La photographie du fond d'œil

Elle a été désignée comme la méthode de référence pour le dépistage de la rétinopathie diabétique par plusieurs recommandations nationales et internationales (<http://www.drscreening2005.org.uk> [13]), et, en 2007, en France par la Haute Autorité de Santé (Guide ALD pour le suivi du diabète, www.has-sante.fr) [3, 4]; en effet, de nombreuses études ont démontré que la photographie du fond d'œil est plus sensible et spécifique que l'ophtalmoscopie pour détecter la rétinopathie diabétique.

De plus, grâce aux rétinographes couleur actuellement sur le marché, elle peut être réalisée sans mydriase. Elle permet d'avoir un document qui pourra être consulté à tout moment, permettant un contrôle qualité et une interprétation des photographies différée dans le temps et/ou l'espace. Enfin, il s'agit d'un acte rapide, qui peut être réalisé par un technicien non-médecin.

L'inconvénient de la photographie du fond d'œil est l'impossibilité d'obtenir des clichés interprétables chez certains patients, soit du fait d'une cataracte, soit du fait d'un myosis [14-18].

Le dépistage peut être réalisé par l'ophtalmologiste lui-même, avec interprétation des photographies en présence du patient. Mais la possibilité de dissocier l'acte d'acquisition de la photographie de son interprétation, permet d'autres types d'organisation.

Ainsi, la prise de photographies peut être réalisée par une orthoptiste ou une infirmière, dans un site de dépistage fixe (service de diabétologie ou de médecine interne hospitalier, centre de santé ou cabinet médical...), ou mobile (dans un camion itinérant). La transmission des photographies à l'ophtalmologiste pour interprétation peut être réalisée par télétransmission (internet) sécurisée (comme dans le réseau OPHDIAT déployé en Île de France) ou par CD-ROM.

La HAS a émis un avis favorable (11 juillet 2007) pour l'inscription de l'acte isolé d'interprétation des photographies du fond d'œil, et de l'acte isolé de photographie, à la CCAM et NGAP (Nomenclature générale des actes professionnels) [19]. L'amélioration du service attendu (ASA) de cet acte, par rapport à la rétinographie avec photographie et interprétation par l'ophtalmologiste en présence du patient, a été jugée importante (ASA niveau II) par la HAS, car cet acte est plus accessible et acceptable pour le patient, mais également pour l'ophtalmologiste (optimisation du temps de travail des ophtalmologistes, grâce à la délégation de la prise de photos).

L'ophtalmoscopie indirecte

L'avantage de l'ophtalmoscopie indirecte à la lampe à fente avec dilatation pupillaire est qu'elle peut être précédée d'un examen ophtalmologique complet. Néanmoins, elle a l'inconvénient d'être longue, sa sensibilité pour détecter toute forme de rétinopathie diabétique ou une forme sévère de rétinopathie diabétique est inférieure à 80 % et moindre que la photographie du fond d'œil, mais sa spécificité est excellente, de l'ordre de 99 %. Enfin, elle ne permet pas la réalisation d'un contrôle qualité, du fait de l'absence de documentation.

Recommandations pour le dépistage de la rétinopathie diabétique par photographies du fond d'œil

Des recommandations pour le dépistage de la rétinopathie diabétique par photographies du fond d'œil ont été élaborées par un groupe d'experts à la demande de la Direction générale de la Santé, dans le cadre du Plan Diabète, et ont été labélisées par la Société française d'ophtalmologie (www.sfo-asso.fr).

● Patients concernés par le dépistage de la rétinopathie diabétique par photographies du fond d'œil

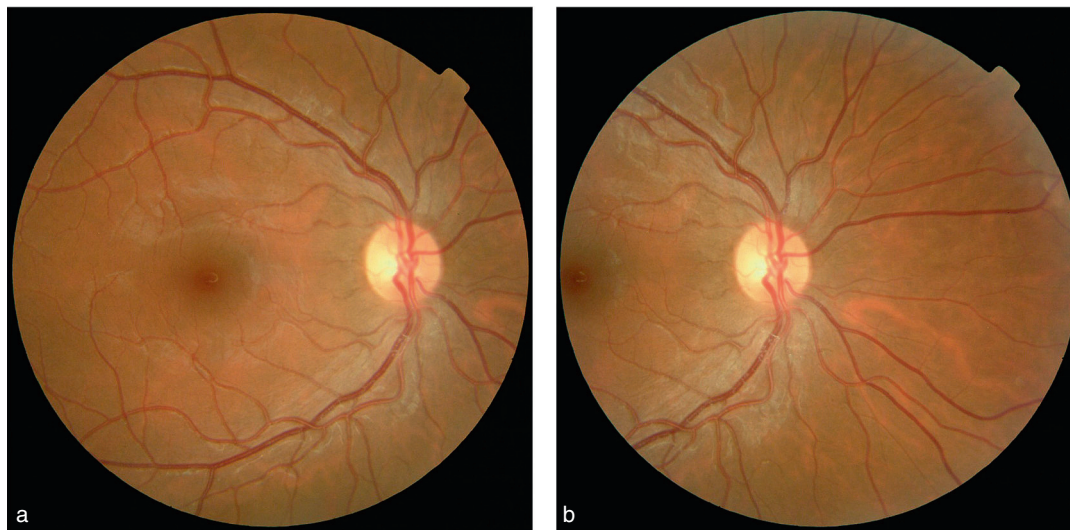
Relève du dépistage de la rétinopathie diabétique par photographies du fond d'œil tout patient diabétique (type 1, type 2 ou autre type de diabète) à partir de l'âge de 10 ans, sans limite supérieure d'âge :

- n'ayant pas de rétinopathie diabétique connue ;
- ou ayant une rétinopathie diabétique non proliférante minime (< stade 35 de l'ETDRS), à condition qu'il bénéficie par ailleurs d'un suivi périodique par un ophtalmologiste.

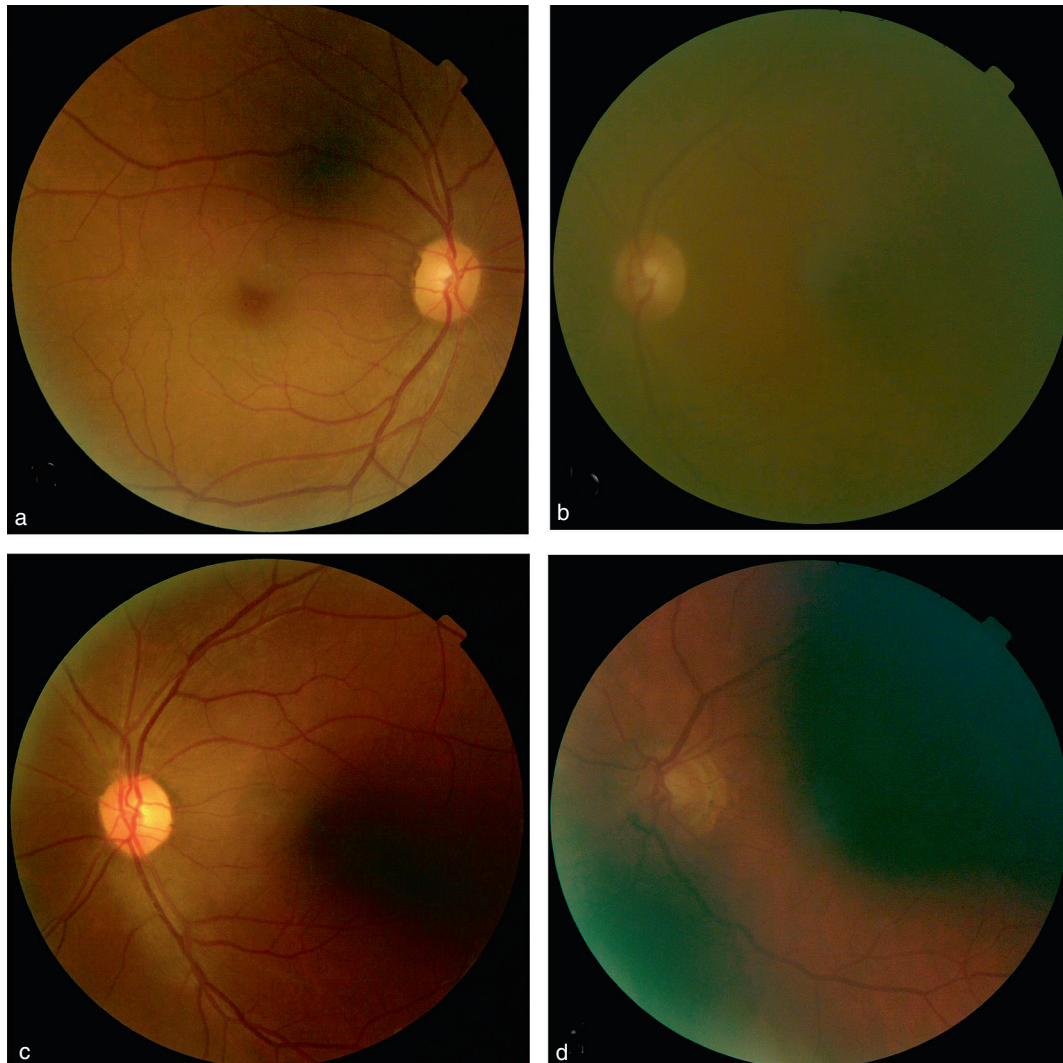
Cette méthode d'examen par photographies du fond d'œil (prise de 2 à 3 photographies de 45°) n'est pas appropriée pour la surveillance de la rétinopathie diabétique, chez des patients ayant une rétinopathie diabétique avérée > stade de rétinopathie diabétique non proliférante minime. Ces patients doivent en effet obligatoirement bénéficier d'un examen complet du fond d'œil après dilatation pupillaire par un ophtalmologiste, et des examens complémentaires adaptés. En effet, par cette méthode, seule est visualisée une partie du fond d'œil, conduisant à sous-estimer la gravité de la rétinopathie diabétique.

● Prise des photographies du fond d'œil

Le protocole de dépistage de la rétinopathie diabétique doit comprendre au minimum 2 photographies couleur de 45° de chaque œil, l'une centrée sur la macula, l'autre sur la papille. Un 3^e champ, en temporal de la macula, est facultatif (Fig. 5.1).



► **Fig. 5.1.** Protocole de dépistage de la rétinopathie diabétique par photographies du fond d'œil.
Il consiste en 2 photographies couleur de 45° de chaque œil, l'une centrée sur la macula (a), l'autre sur la papille (b). Ces 2 photographies doivent être de bonne qualité et être interprétables.



► **Fig. 5.2.** Interprétabilité des photographies du fond d'œil.
a. Cliché interprétable. Plus des 2/3 de l'image sont analysables ainsi que la région centromaculaire.
b. Cliché non interprétable. La visibilité du fond d'œil est insuffisante pour permettre l'interprétation de cette image.
c. Cliché non interprétable car la région centromaculaire n'est pas analysable.
d. Cliché non interprétable car moins des 2/3 de l'image est analysable.

Tableau 5.2
Classification de dépistage de la rétinopathie diabétique

Stades de gravité de la RD*	
Stade 0 : pas de RD*	
Stade 1 : RDNP** minime	• Nodule cotonneux isolé ou hémorragie rétinienne, sans microanévrisme associé • Microanévrismes seulement
Stade 2 : RDNP** modérée (stade intermédiaire entre les stades minime et sévère)	• Stade plus sévère que le stade 1 • Stade moins sévère que le stade 3
Stade 3 : RDNP** sévère	• Hémorragies rétinienne et/ou microanévrismes de gravité supérieure ou égale à la photographie standard 2A de l'ETDRS dans au moins un champ périphérique (Fig. 4.3) • et/ou AMIR $\geq$ photographie standard 8A (Fig. 4.5) • et/ou veines moniliformes
Stade 4 : RD* proliférante	• ≥ 1 néovaisseau pré-rétinien ou pré-papillaire +/- fibrose • et/ou complications de la RD* proliférante : hémorragie intravitréenne, pré-rétinienne, décollement de rétine

*RD : rétinopathie diabétique; **RDNP : rétinopathie diabétique non proliférante.

La prise de photographies peut être réalisée sans dilatation pupillaire, à l'aide d'un rétinographe couleur non mydriatique, par un/une orthoptiste de préférence, ou à défaut, par un/une infirmière, ou bien sûr un médecin. Le personnel chargé de la prise de photographies du fond d'œil pour le dépistage de la rétinopathie diabétique doit faire l'objet d'une formation initiale, ainsi que d'une procédure de formation continue visant à garantir une qualité optimale des photographies du fond d'œil.

En cas d'impossibilité d'obtenir des clichés de bonne qualité, une mydriase pharmacologique (une goutte de tropicamide à 0,5 % dans chaque œil) peut être réalisée par du personnel formé à cet effet, notamment infirmier et orthoptiste. En effet, d'après 3 études portant sur 129 patients [20, 21] et 2 recommandations [9,22] reposant sur les données de la littérature et sur l'avis d'experts, les risques liés à la dilatation pupillaire par tropicamide sont proches de zéro.

En cas d'échec, le patient sera adressé à l'ophtalmologiste pour un examen du fond d'œil après dilatation pupillaire.

● Interprétation des photographies du fond d'œil

L'interprétation des photographies du fond d'œil doit être obligatoirement réalisée par un ophtalmologiste et être effectuée dans un délai d'une semaine maximum, d'après les recommandations de la HAS.

Un écran d'au moins 19 pouces doit être utilisé pour la lecture des images.

Pour que les clichés soient jugés comme interprétables, il est indispensable que les 2 clichés maculaire

et nasal soient interprétables, en particulier la région centro-maculaire (fovéale). Les clichés doivent être jugés ininterprétables si leur définition est insuffisante (vaisseaux rétinien de 2^e ordre non analysables), si moins des 2/3 d'une des images est analysable, et obligatoirement, si le centre de la macula n'est pas analysable (Fig. 5.2).

La classification de la rétinopathie diabétique utilisée pour le dépistage de la rétinopathie diabétique est dérivée de la classification simplifiée de l'ETDRS et des classifications de dépistage anglo-saxonnes [22] (Tab. 5.2).

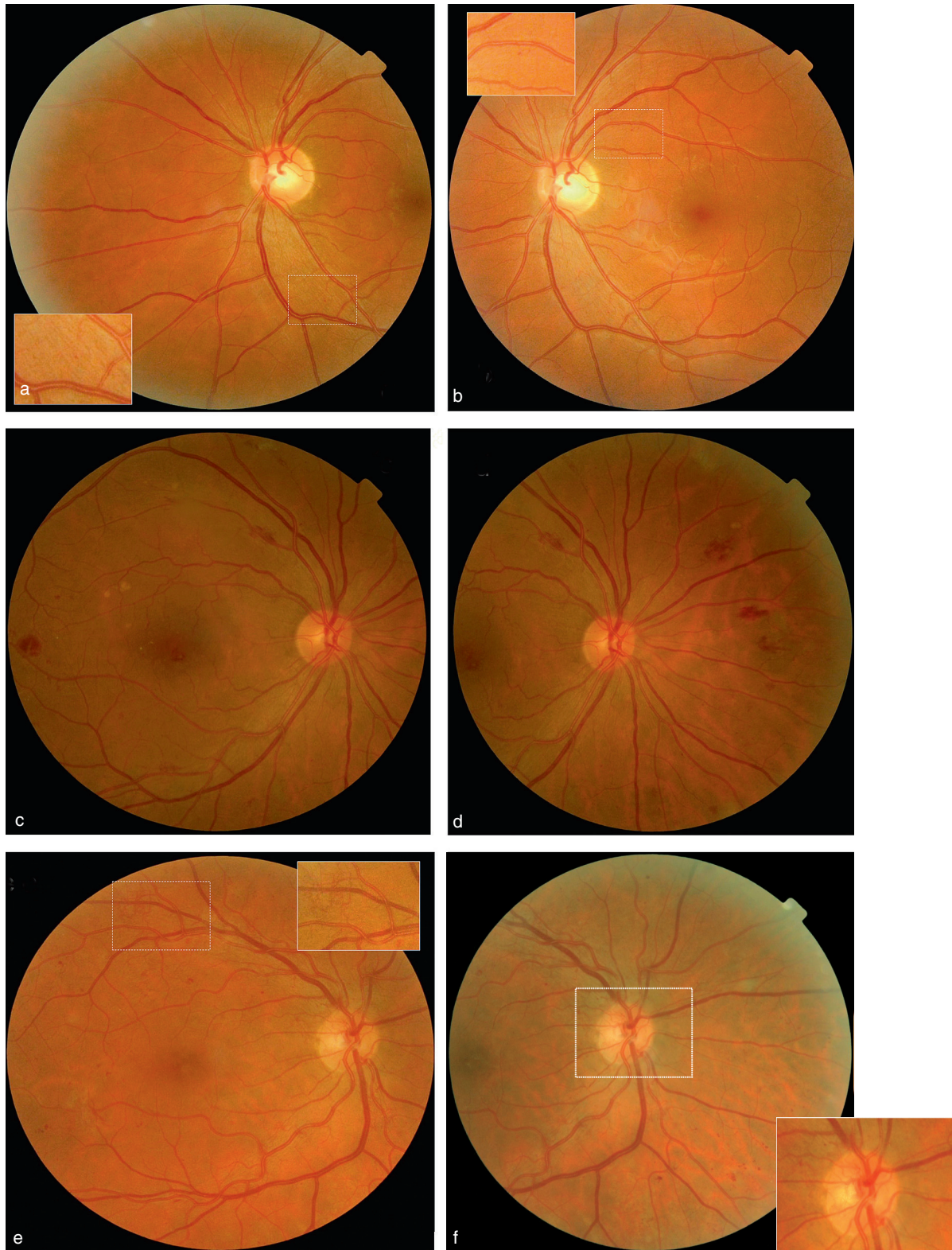
Les comparaisons par rapport aux photographies standard sont des comparaisons en termes de densité de lésions, à faire de manière relativement instinctive. Il ne s'agit pas de comparer le nombre total de lésions visibles sur la photo ETDRS par rapport à celui de la photo de dépistage, car les photos n'ont pas le même angle (45° pour la photo de dépistage contre 30° pour l'ETDRS).

● Classification de la maculopathie (Tab. 5.3)

Tableau 5.3
Classification de la maculopathie pour le dépistage de la RD

Stade 0 : pas de maculopathie	Absence d'exsudats secs
Stade 1 : maculopathie débutante	Présence d'exsudats secs de petite taille et peu nombreux situés à plus d'un diamètre papillaire du centre de la macula
Stade 2 : maculopathie confirmée	• Exsudats circinés de taille supérieure à 1 surface papillaire situés à plus d'un diamètre papillaire du centre de la macula • Présence d'exsudats secs situés à moins d'un diamètre papillaire du centre de la macula

● **Exemples** (Fig. 5.3)



► **Fig. 5.3. Exemples pratiques de dépistage de la rétinopathie diabétique.**
 a et b. Rétinopathie diabétique non proliférante minime. Il existe 2 microanévrismes au pôle postérieur, l'un situé sous l'arcade temporale vasculaire supérieure, et l'autre près de la veine temporale inférieure.
 c et d. Rétinopathie diabétique non proliférante modérée. Il existe des hémorragies rétinienne au pôle postérieur et en nasal de la papille, dont la densité est inférieure à celle de la photographie standard 2a de l'ETDRS.
 e et f. Rétinopathie diabétique proliférante sévère. Il existe des néovaisseaux prépapillaires sur la moitié supérieure de la papille ainsi que plusieurs bouquets de néovaisseaux prérétiniens.

● Conduite à tenir

La stratégie de dépistage de la rétinopathie diabétique doit aboutir au diagnostic de toutes les formes sévères de rétinopathie diabétique ($\geq$ rétinopathie diabétique non proliférante sévère ou œdème maculaire modéré ou sévère).

Ainsi, il est recommandé d'adresser systématiquement à l'ophtalmologiste, si la prise de photographies a été réalisée à distance :

- tout patient ayant un stade de rétinopathie diabétique non proliférante modérée (stade 2 de la classification de dépistage) ou plus sévère dans au moins un œil ;
- tout patient ayant une maculopathie $\geq$ au stade 2 de la classification de dépistage dans au moins un œil ;
- tout patient dont les clichés d'au moins un œil sont non interprétables ;
- tout patient chez lequel est suspectée une affection oculaire associée nécessitant un bilan et/ou un traitement.

Les délais maximum recommandés pour la réalisation d'un examen complet chez l'ophtalmologiste sont les suivants :

- rétinopathie diabétique non proliférante modérée ou sévère, œdème maculaire, pathologie oculaire associée : 2 mois ;
- clichés non interprétables : 2 mois ;
- rétinopathie diabétique proliférante : délai inférieur à 2 semaines.

Les autres patients diabétiques (sans rétinopathie diabétique ou avec une rétinopathie diabétique non proliférante minimale) doivent être informés de la nécessité de faire périodiquement un examen ophtalmologique complet chez l'ophtalmologiste.

● Procédures d'assurance qualité

Des procédures de double lecture doivent être mises en place, en particulier si le dépistage est réalisé en dissociant la prise de photographies et leur interprétation.

Au niveau du site de dépistage, plus de 90 % des patients doivent avoir des clichés non interprétables. Si cet objectif n'est pas atteint, il est recommandé que les personnels prenant les photographies du fond d'œil bénéficient d'une formation complémentaire, ou de remettre en cause les conditions pratiques d'examen (mauvaise installation, condition d'obscurité...).

Surveillance de la rétinopathie diabétique

Le rythme de surveillance ophtalmologique des diabétiques dépend de la sévérité de la rétinopathie diabétique (Tab. 5.4).

Il existe, en outre, des périodes au cours de la vie du diabétique pendant lesquelles le risque d'une évolution rapide de la rétinopathie diabétique rend nécessaire une surveillance ophtalmologique renforcée.

● Puberté et adolescence, jeune adulte

Elles constituent une période à haut risque d'évolution de la rétinopathie diabétique et justifient une surveillance ophtalmologique renforcée [23].

Tableau 5.4
Surveillance de la rétinopathie diabétique

Pas de RD	Photographies annuelles du fond d'œil (2 clichés, cf dépistage, p. 78)
RDNP minimale	Photographies annuelles du fond d'œil (2 clichés, cf dépistage, p. 78)
RDNP modérée	Examen clinique + panoramique photographique tous les 6 mois à 1 an $\pm$ angio et OCT en fonction de la maculopathie associée*
RDNP sévère	Examen clinique + panoramique photographique tous les 4 mois $\pm$ angio et OCT en fonction de la maculopathie associée* Envisager PPR, obligatoire dans certaines circonstances (cf chapitre traitements de la RD)
RD proliférante	Examen clinique + panoramique photographique tous les 2–3 mois $\pm$ angio et OCT en fonction de la maculopathie associée* Traitement par PPR et contrôle photographique 2 mois après la fin de la PPR
*Maculopathie diabétique	<i>Bilan initial</i> : examen clinique + angiographie et OCT <i>Suivi</i> : tous les 4 mois : examen clinique et OCT

Chez les enfants diabétiques, la prévalence de la rétinopathie diabétique est faible ; il n'y a notamment pas de rétinopathie proliférante avant la puberté. En revanche, la période entre 16 et 18 ans est particulièrement critique : s'il existe une rétinopathie diabétique, un contrôle ophtalmologique tous les 3 à 6 mois est justifié. Les facteurs responsables de cette aggravation sont probablement multiples : un contrôle métabolique rendu difficile à cette période de la vie par l'augmentation des besoins d'insuline, la compliance moins bonne des adolescents et les modifications hormonales (augmentation de la *growth hormone* [GH] et de l'IGFI, augmentation des hormones sexuelles).

● Grossesse

Elle expose à un risque majoré de progression de la rétinopathie diabétique [24–26]. Il est nécessaire d'examiner le fond d'œil avant la grossesse si celle-ci est programmée, sinon en début de grossesse. En l'absence de rétinopathie diabétique, une surveillance trimestrielle puis en post-partum doit être réalisée. S'il existe une rétinopathie diabétique en début de grossesse, même minimale, une surveillance du fond d'œil mensuelle est nécessaire, ce d'autant que la grossesse n'a pas été programmée (cf. chapitre 6).

Les photographies du fond d'œil seront privilégiées pour la surveillance de la rétinopathie diabétique. Si nécessaire, des angiographies peuvent être réalisées, aucun effet tératogène n'ayant été décrit.

Toute rétinopathie diabétique préproliférante ou proliférante constatée avant la grossesse ou à son début doit être traitée par photocoagulation panrétinienne. En cas d'aggravation de la rétinopathie diabétique en fin de grossesse, une amélioration spontanée après l'accouchement est possible.

● Équilibration rapide de la glycémie

C'est un autre facteur d'aggravation de la rétinopathie diabétique [27, 28]. Le contrôle glycémique strict, obtenu par la mise sous pompe à insuline ou par des

injections multiples d'insuline chez des patients très hyperglycémiques et qui présentaient une rétinopathie diabétique préproliférante ou proliférante débutante, a entraîné dans certains cas des aggravations subites de la rétinopathie. Cela peut s'observer aussi bien chez les diabétiques de type 1 que de type 2. Ces cas nécessitent donc une surveillance attentive et une éventuelle photocoagulation avant de normaliser la glycémie.

La constatation d'une rétinopathie diabétique proliférante doit faire réaliser une photocoagulation panrétinienne avant (ou pendant) la période de normalisation glycémique. La constatation d'une rétinopathie diabétique non proliférante sévère doit inciter à normaliser progressivement la glycémie sous contrôle rapproché du fond d'œil et/ou à réaliser une photocoagulation panrétinienne au préalable.

● Chirurgie de la cataracte

Elle expose à un risque de progression de la rétinopathie diabétique [29, 30]. Un examen préopératoire du fond d'œil, puis dès le premier jour postopératoire, est indispensable pour préciser la sévérité de la rétinopathie diabétique. En cas de rétinopathie diabétique non proliférante, une surveillance trimestrielle pendant l'année postopératoire permettra de dépister une aggravation de la maladie et de la traiter éventuellement. En cas de rétinopathie diabétique proliférante ou non proliférante sévère, une photocoagulation panrétinienne préopératoire doit être tentée, éventuellement à l'aide du laser krypton. Après l'intervention, la photocoagulation panrétinienne doit être poursuivie dès les premiers jours postopératoires.

● Décompensation tensionnelle ou rénale

Elle peut entraîner une aggravation de la rétinopathie diabétique. Celle-ci se corrige parfois après correction de ces anomalies.

Examens complémentaires

● La photographie du fond d'œil

La photographie du fond d'œil est à la base des classifications modernes de la rétinopathie diabétique [5, 31]. Elle doit être considérée comme l'examen de référence à la fois pour le dépistage de la rétinopathie diabétique et sa surveillance (Recommandations HAS 2007, www.has-sante.fr). Sa sensibilité de diagnostic de la rétinopathie diabétique est supérieure à celle de l'examen du fond d'œil seul.

La photographie du fond d'œil permet de visualiser les différents signes de la rétinopathie diabétique, et de quantifier l'ischémie rétinienne périphérique, dont la gravité est estimée par le nombre et la sévérité d'un certain nombre de signes cliniques aisément reconnaissables sur les photographies du fond d'œil, tels que les *hémorragies intrarétiniennes* « en taches », les anomalies veineuses à type de *dilatation veineuse irrégulière* « en chapelet » ou de *boucles veineuses*, les *anomalies microvasculaires intrarétiniennes* (ou AMIR).

Une étude a démontré une très bonne corrélation entre l'évaluation de la localisation de l'ischémie rétinienne à

l'examen du fond d'œil selon les critères de l'ETDRS et sur l'angiographie en fluorescence [32].

Le protocole de photographie du fond d'œil est différent selon l'objectif de l'examen. Dans le cadre du dépistage de la rétinopathie diabétique, 2 photographies par œil (1 cliché centré sur la macula, et l'autre sur la papille, Fig. 5.1), éventuellement réalisées sans dilatation pupillaire, peuvent suffire (cf. « dépistage de la rétinopathie diabétique »). Cette stratégie de dépistage n'est applicable qu'en l'absence de rétinopathie diabétique connue, ou en cas de rétinopathie diabétique non proliférante minime limitée à des microanévrismes. Lorsque la rétinopathie diabétique est plus sévère, un panoramique photographique complet du fond d'œil est indispensable, comprenant une photographie du pôle postérieur et 8 clichés de la périphérie rétinienne, réalisés après dilatation pupillaire (Fig. 5.4).

● L'angiographie en fluorescence

L'utilisation de l'angiographie en fluorescence pour le suivi des patients diabétiques est en net recul.

En effet, bien qu'utilisée très largement pour l'évaluation de la rétinopathie diabétique, nous n'avons aucune classification angiographique de la rétinopathie diabétique, les classifications modernes étant basées sur l'analyse de photographies du fond d'œil. De plus, elle présente des inconvénients, notamment un risque allergique et l'inconfort généré par cet examen (nausées, vomissements, coloration jaune des téguments).

L'angiographie en fluorescence ne doit donc pas être réalisée à titre systématique, elle doit être considérée comme un complément de l'examen du fond d'œil et de la photographie du fond d'œil, et ses indications sont laissées à la libre appréciation des ophtalmologistes. Cependant, si les indications de l'angiographie en fluorescence sont en régression, elle reste incontournable dans certaines indications, notamment dans l'évaluation de l'œdème maculaire et de l'ischémie maculaire.

Indications

Bilan de la maculopathie diabétique (+++) :

- caractérisation du type de diffusion (focal ou diffus) ;
- évaluation de l'occlusion des capillaires maculaires.

Objectiver une néovascularisation prérétinienne débutante (+).

● Tomographie en cohérence optique (OCT)

Principes de l'OCT

La tomographie en cohérence optique ou *optical coherence tomography* (OCT), est une technique d'imagerie du fond d'œil, non invasive, qui permet d'obtenir *in vivo* des images en coupe optique de la rétine à haute résolution. Les premières images en OCT *in vivo* ont été publiées en 1991 [33], puis en 1995 les premières coupes OCT *in vivo* de la rétine d'yeux humains normaux et pathologiques [34, 35]. Le premier OCT (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA) a été commercialisé en 1996. Les



► **Fig. 5.4. Panoramique couleur du fond d'œil.**

Il comprend une photographie du pôle postérieur et 8 clichés de la périphérie rétinienne. Il couvre un champ d'environ 120° du fond d'œil. L'évaluation de la sévérité de la rétinopathie diabétique doit être faite en analysant le fond d'œil dans sa globalité, mais aussi en regardant chaque cliché un par un, afin d'avoir un grossissement suffisant pour voir les lésions rétinienne de petite taille telles que les AMIR.

OCT 2 en 1999 et OCT 3 (*Stratus OCT*) en 2002 l'ont suivi avec des nouvelles mises à jour, et récemment les OCT Spectral Domain.

Le principe de l'OCT repose sur l'utilisation d'une diode supraluminescente délivrant une lumière faiblement cohérente (840 nm environ), divisée en deux faisceaux : un faisceau d'examen est dirigé vers l'œil et est réfléchi par les couches du fond d'œil, et un faisceau de référence est reçu et réfléchi par un miroir. Les deux faisceaux réfléchis reviennent sur le photo-détecteur et leurs franges d'interférences sont mesurées pour en extraire l'image.

Dans l'OCT de première génération, dit *Time-Domain* ou *TD-OCT*, le miroir est mobile et les interférences sont mesurées en fonction de leur temps d'apparition. La vitesse d'acquisition est d'environ 250 à 400 scans linéaires par seconde. La juxtaposition de plusieurs centaines de mesures de type A-scan (100 en OCT 1 et 2, 512 en OCT 3) permet de reconstituer une coupe linéaire comparable à un écho B avec une résolution de 8 à 10 µm en 1,28 secondes. En 2006, une nouvelle génération d'appareils utilisant une autre technique désignée par le terme *Spectral Domain*, *SD-OCT* ou *Fourier Domain* est arrivée sur le marché. Grâce à l'absence de mouvements du miroir mobile et l'utilisation d'un spectromètre, cette technique permet une augmentation de la vitesse d'acquisition des images de 25 000 à 75 000 A-scans/sec, et donne une excellente qualité de l'image en diminuant les artefacts dus aux mouvements de l'œil. La résolution longitudinale de ces appareils se situe entre 4 et 6 µm.

Aspects de l'œdème maculaire diabétique sur les coupes OCT [36]

Les images en coupe permettent d'apprécier à la fois les modifications intrarétiniennes, l'existence éventuelle d'un décollement foveolaire infra-clinique, d'analyser la jonction vitréorétinienne, et de mesurer avec précision l'épaisseur rétinienne sur tous les points de chaque coupe.

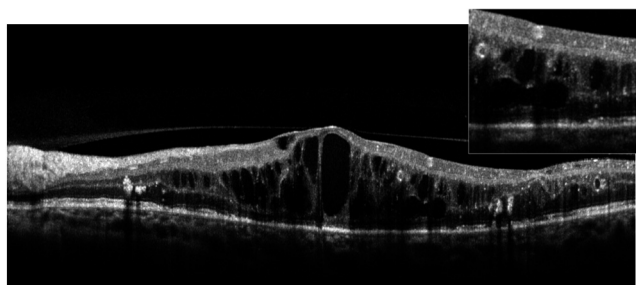
Épaississement rétinien, kystes intrarétiniens

(Fig. 5.5, 5.6 et 5.7)

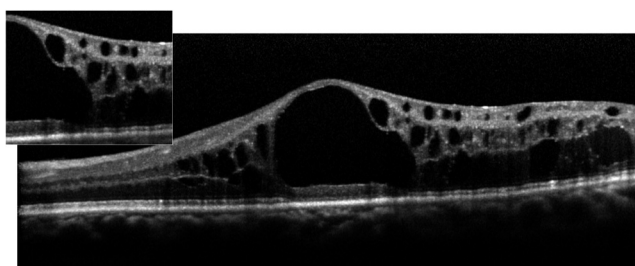
L'œdème maculaire se traduit par un épaississement de la rétine maculaire, avec perte de la dépression foveolaire. Quand l'œdème maculaire est manifeste, la ligne de profil antérieur de la rétine tend à prendre une forme en dôme.

L'œdème peut se manifester comme un épaississement diffus ou comporter des logettes cystoïdes. En fait, cette distinction n'est pas si stricte, et les OCT de nouvelle génération peuvent mettre en évidence des micro-kystes même lorsque l'épaississement maculaire est modéré.

L'épaississement diffus apparaît comme une augmentation modérée de l'épaisseur rétinienne sans espace cystoïde clairement défini. La plexiforme externe et la nucléaire externe sont souvent les couches rétinienne les plus susceptibles de s'épaissir et deviennent alors hyporéfléctives.



► **Fig. 5.5.** Coupe OCT Spectralis d'œdème maculaire diabétique. Important épaissement maculaire avec perte de la dépression fovéolaire. Il existe une atrophie de la couche nucléaire externe, avec une apparente disparition de la ligne des photorécepteurs. Les kystes prédominent dans la couche nucléaire interne. Il existe de nombreux points ponctiformes hyperréfectifs dans l'épaisseur de la rétine, ainsi qu'un décollement partiel du vitré.



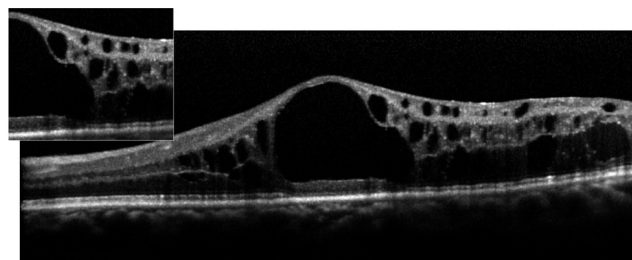
► **Fig. 5.6.** Coupe OCT Spectralis d'œdème maculaire diabétique. Important épaissement maculaire avec perte de la dépression fovéolaire. Les kystes sont localisés dans les couches nucléaires interne et externe. Il existe de nombreux points ponctiformes hyperréfectifs dans l'épaisseur de la rétine, ainsi qu'un décollement séreux rétinien, et un décollement partiel du vitré. La ligne des photorécepteurs est relativement préservée.

Les logettes cystoïdes sont des espaces hyporéfectifs de taille variable, principalement localisées dans la rétine externe (couche des fibres Henle et plexiformes externes) et parfois aussi dans la plexiforme interne, voire dans la couche ganglionnaire (Fig. 5.7). Dans les cas les plus avancés d'œdème maculaire diabétique, un ou plusieurs volumineux kystes centraux peuvent occuper toute l'épaisseur de la fovéola (Fig. 5.7).

L'OCT est très utile pour déterminer si un œdème menace ou atteint le centre de la macula. Les OCT SD permettent de localiser plus précisément la topographie de l'épaississement rétinien que les OCT TD, grâce à un plus grand nombre de points mesurés et une répartition de ces points plus homogènes sur toute la région maculaire (Fig. 5.8).

Exsudats lipidiques

Les exsudats lipidiques apparaissent comme des dépôts intrarétiniens hyperréfectifs, principalement localisés dans la plexiforme externe de la rétine (Fig. 3.65 et 3.69). Ils masquent souvent la réflectivité du tissu sous-jacent. Ils peuvent s'accumuler dans la fovéa, dans ce cas la macula est souvent épaissie par l'œdème. Cependant, dans d'autres cas, l'épaisseur fovéale est normale ou presque normale, il s'agit alors d'exsudats de résorption, ne nécessitant pas de traitement (Fig. 3.66). Enfin, dans les formes sévères, ils constituent des plaques d'exsudats sous-fovéales, associées à une atrophie du tissu maculaire, et à une mauvaise vision (Fig. 3.67).



► **Fig. 5.7.** Coupe OCT Spectralis d'œdème maculaire diabétique. Important épaissement maculaire avec perte de la dépression fovéolaire. Il existe un vaste kyste central avec une atrophie de la couche nucléaire externe, et une apparente disparition de la ligne des photorécepteurs sous-jacents. Latéralement, les kystes sont localisés dans toutes les couches de la rétine, nucléaire interne, externe et ganglionnaire. Il existe de nombreux points ponctiformes hyperréfectifs dans l'épaisseur de la rétine.

Des points hyperréfectifs sont couramment vus en SD-OCT, pouvant être localisés dans toutes les couches de la rétine (Fig. 5.5, 5.6 et 5.7). Ils pourraient correspondre à des dépôts de lipoprotéines ou protéines, et être un signe précoce de rupture de la barrière hématorétinienne [37].

Décollement fovéolaire

Dans environ 15 % des yeux ayant un œdème maculaire diabétique, est associé à l'œdème, un décollement fovéolaire qui n'était pas détecté en biomicroscopie [38]. Dans ces cas, la macula est habituellement épaissie et contient des cavités cystoïdes importantes (Fig. 5.6). Cependant, un œdème focal extra-fovéal peut aussi s'accompagner d'un décollement séreux rétinien, et il existe des décollements fovéolaires associés à un épaissement maculaire modéré (Fig. 4.29 et 5.9c).

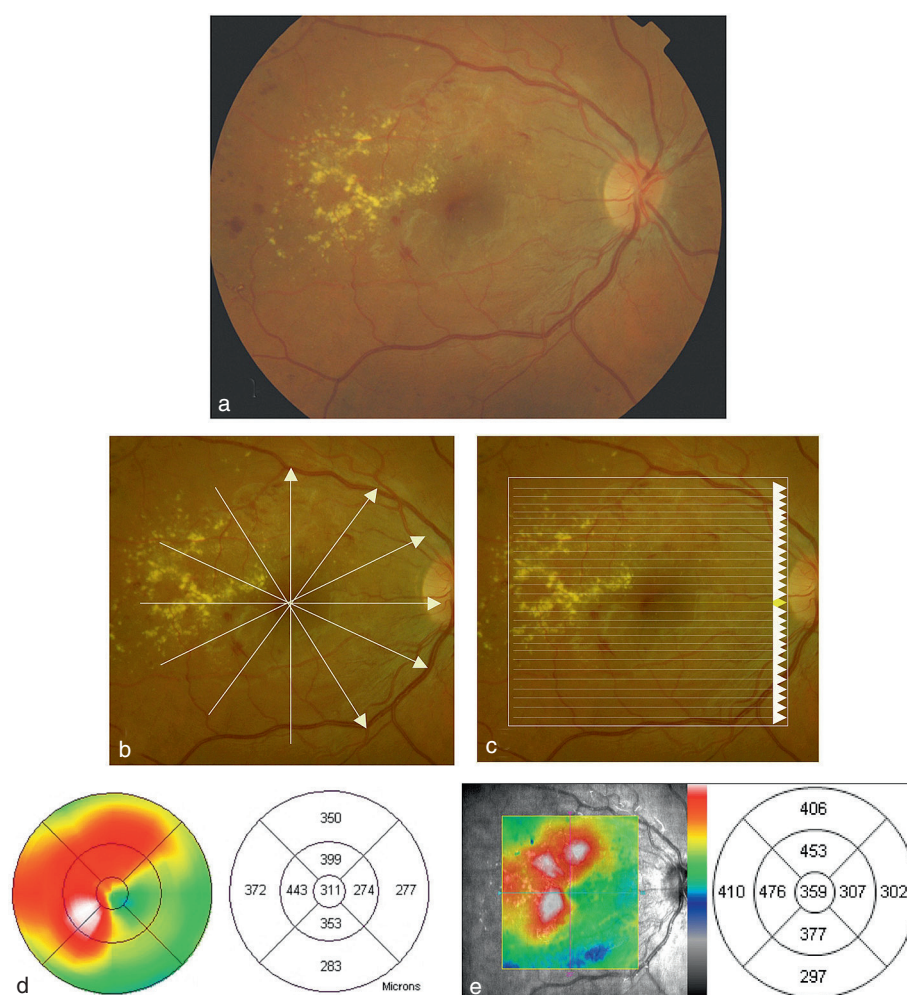
La pathogénie et les conséquences fonctionnelles du décollement fovéolaire associées à un œdème maculaire cystoïde sont mal comprises. Nous n'avons notamment pas trouvé dans la série de cas examinés de corrélation significative entre le niveau de l'acuité visuelle et la présence d'un décollement séreux sous-fovéal [39]. Nous avons enfin pu observer que ce DSR pouvait être présent dès les stades initiaux de l'OM, associé à un épaissement rétinien modéré, et disparaître alors que l'OM s'aggravait (Fig. 5.9). Il pourrait témoigner d'un dysfonctionnement de la barrière hématorétinienne externe.

Hyaloiide postérieure et traction rétinovitréenne

La hyaloïde postérieure n'est visible en OCT que lorsqu'elle est partiellement ou faiblement décollée de la surface rétinienne.

Décollement périfovéolaire du vitré avec une hyaloïde postérieure normale (Fig. 5.5 et 5.6)

Dans environ la moitié des cas d'œdème maculaire diabétique, la hyaloïde postérieure est décollée de la surface rétinienne dans la zone périfovéolaire, mais reste attachée au centre fovéolaire [40]. Cette configuration donne à la hyaloïde postérieure son aspect typique de double convexité sur les OCT en coupe. Quelquefois le décollement est asymétrique et peut être plus prononcé en nasal qu'en temporal. Cet aspect n'est pas différent des stades initiaux du décollement postérieur du vitré (PVD), décrit par Uchino chez des sujets normaux [41]. Cependant un décollement incomplet du vitré



► **Fig. 5.8.** Différentes modalités de cartographie en OCT.

a. Photographie couleur. Œdème maculaire focal temporo maculaire.

b. Sur l'OCT Stratus, la cartographie maculaire est réalisée à partir de 6 coupes radiales de 6 mm de long, centrées sur le point de fixation. Sur chacune de ces coupes, 128 (fast macular mapping) ou 512 points sont mesurés.

c. Sur l'OCT Spectral Domain Cirrus, la cartographie maculaire en mode « 3D cube » s'effectue à partir d'un balayage de multiples lignes parallèles (128 x 512 A-scans) permettant une répartition plus homogène des points mesurés sur toute la région maculaire.

d et e. Représentation de l'épaisseur maculaire selon 2 modalités : cartographie couleur et représentation chiffrée de l'épaisseur maculaire selon la grille de l'ETDRS, sur le Stratus (d) et le Cirrus (e). Le plus grand nombre de points mesurés en OCT Cirrus et leur répartition homogène sur toute la région maculaire permettent de localiser plus précisément la topographie de l'épaississement rétinien que les OCT TD. Ainsi les pics d'épaississement maculaire sont mieux visibles sur le Cirrus que sur le Stratus. Par ailleurs, les épaisseurs mesurées sur le Cirrus sont plus grandes que sur le Stratus.

pourrait exagérer l'épaisseur d'un œdème maculaire préexistant.

Adhérence vitréo-fovéolaire avec hyaloïde épaissie et hyperréfléctive (Fig. 3.61, 6.12, 6.13 et cf chapitre 6 : œdème maculaire tractionnel)

Dans environ 1 % des cas d'œdème maculaire diabétique, la hyaloïde postérieure partiellement détachée est épaissie et hyperréfléctive [42-44]. Elle est partiellement détachée de la macula, mais reste attachée par secteurs, exerçant alors une traction aggravant l'œdème maculaire. Ces cas sont habituellement une bonne indication de vitrectomie. Dans d'autres cas, l'épaississement rétinien maculaire est associé à une membrane épirétinienne hyperréfléctive qui semble également exercer une traction tangentielle.

Un trou maculaire lamellaire peut être le stade final d'un œdème maculaire cystoïde de longue durée dont le kyste central se serait rompu ou l'ouverture d'un kyste maculaire sous l'effet d'une rétraction vitréo-maculaire.

Peut-on juger du caractère tractionnel de l'œdème maculaire sur l'OCT ?

Il est difficile de répondre à cette question. L'OCT procure une représentation statique du profil maculaire. Par contre la forme de l'élévation de ligne de profil antérieur de la rétine est un signe de cette traction : en effet, lorsque les bords de la macula œdémateuse tendent à devenir concaves à l'endroit où ils rejoignent la hyaloïde postérieure, ou présentent une déformation ponctuelle, au lieu de la forme régulière convexe habituelle de l'œdème, cela représente un indice d'une traction exercée sur cet œdème maculaire.

Facteurs de gravité

Une ischémie maculaire sévère peut être suspectée en SD-OCT devant un aspect d'atrophie des couches internes de la rétine, mieux visible en l'absence d'épaississement rétinien (Fig. 4.35) [45].

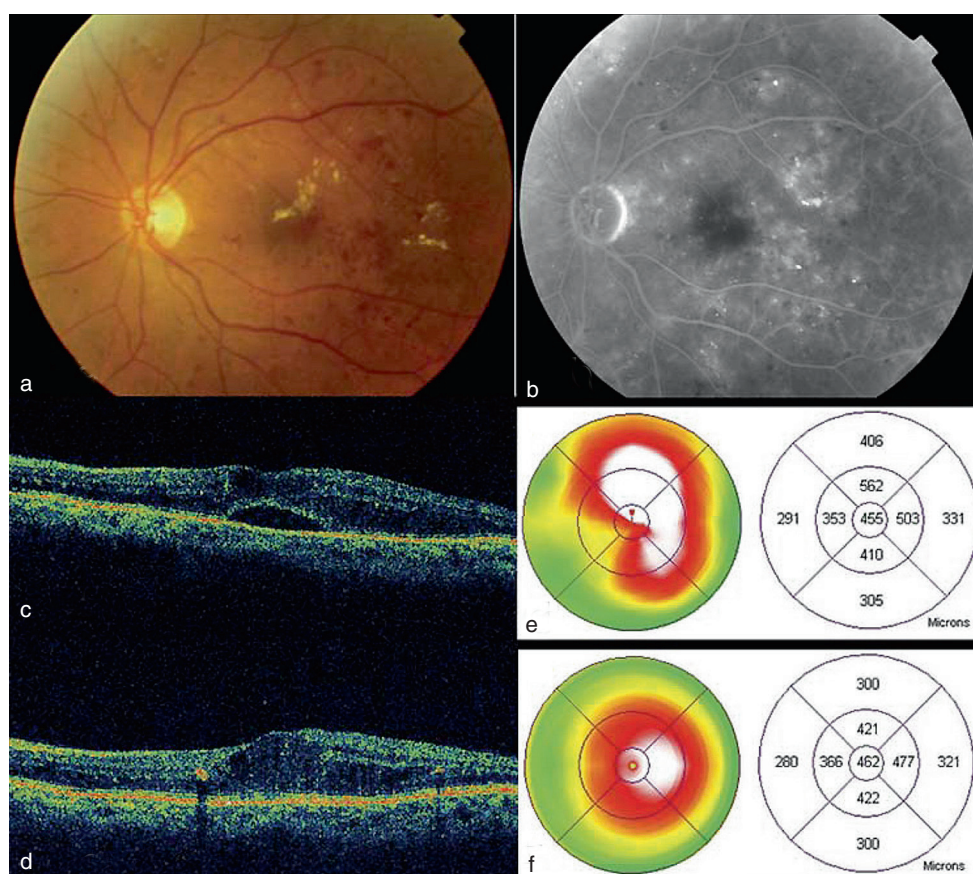


Fig. 5.9. Disparition spontanée d'un décollement séreux rétinien, malgré l'aggravation de l'œdème maculaire diabétique. a et b. Photographie couleur et angiographie. Œdème maculaire mixte focal et diffus sévère. c et d. À l'examen initial, il existe un épaississement rétinien, associé à un décollement séreux rétinien. L'épaisseur de la rétine au-dessus du DSR est modérément augmentée. e et f. Quelques semaines plus tard, l'œdème maculaire s'est aggravé. L'épaisseur de la rétine a nettement augmenté, mais le DSR a disparu.

Par ailleurs, une altération de la ligne des photorécepteurs peut être visible, habituellement corrélée à un mauvais pronostic fonctionnel. Elle est souvent mieux visible après résorption de l'épaississement maculaire (Fig. 5.10).

Quantification de l'œdème maculaire sur la cartographie maculaire

L'évaluation de l'œdème maculaire sur la cartographie maculaire se décline en deux représentations différentes qui donnent des renseignements complémentaires : la cartographie en couleur et la cartographie des épaisseurs rétinienne moyennes (Fig. 5.8, 5.9).

La cartographie en couleur donne une représentation topographique de l'épaisseur rétinienne calculée à partir des valeurs mesurées sur chacune des coupes, si bien que les valeurs situées entre deux coupes sont extrapolées par le logiciel et non pas mesurées. La cartographie des épaisseurs maculaires moyennes donne une moyenne de l'épaisseur rétinienne dans chacun des neuf secteurs prédéterminés de la macula, selon la grille d'évaluation de l'œdème maculaire de l'Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study (ETDRS). Cette épaisseur rétinienne moyenne sectorielle est calculée à partir des mesures ponctuelles réalisées le long des lignes de coupe.

Plusieurs modalités de cartographie maculaire ont été développées (Fig. 5.8).

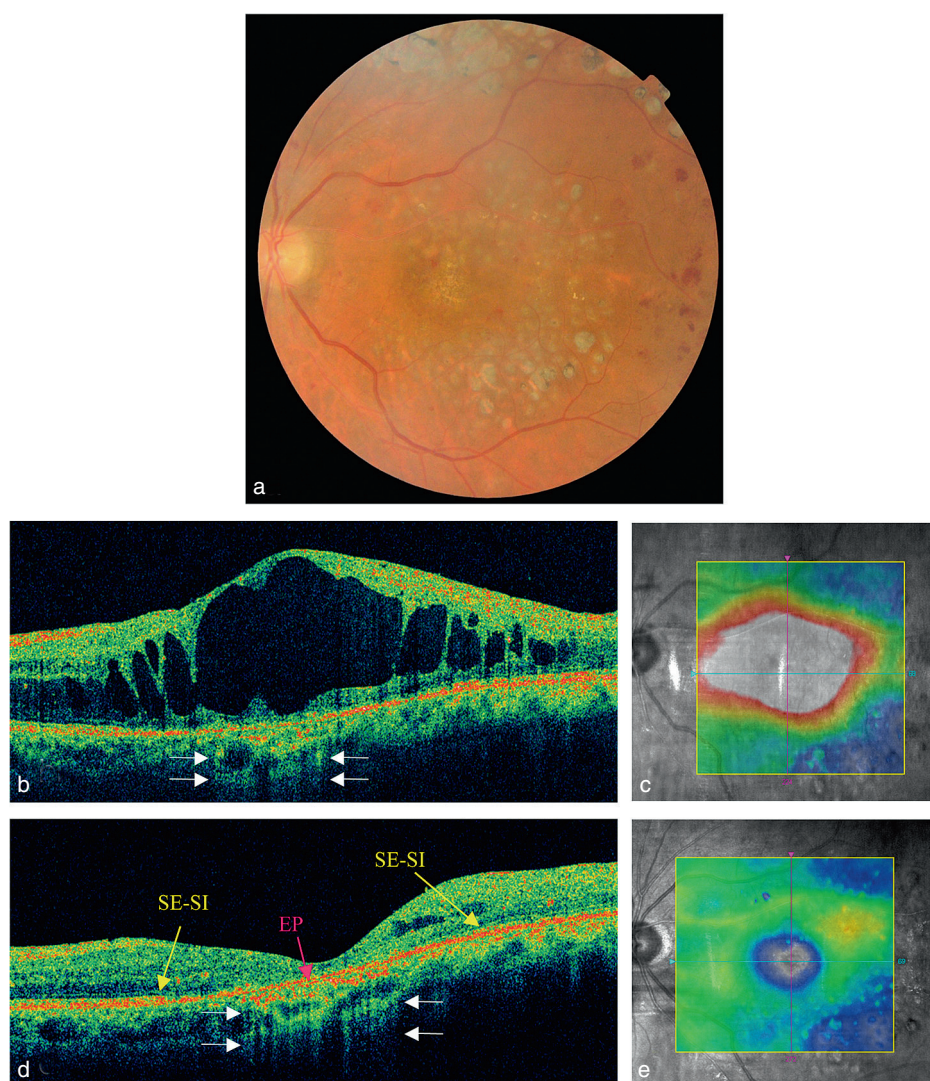
Sur l'OCT Stratus, la cartographie maculaire est réalisée à partir de 6 coupes radiales de 6 mm de long, centrées sur le point de fixation. Sur chacune de ces coupes, 128 (*fast macular mapping*) ou 512 points sont mesurés.

Sur les OCT Spectral Domain, une autre modalité de cartographie maculaire est proposée : la cartographie maculaire en mode « 3D cube » s'effectue à partir d'un balayage de multiples lignes parallèles permettant une répartition plus homogène des points mesurés sur toute la région maculaire et une reconstruction réelle de l'image en 3D.

L'emplacement et les paramètres d'une ligne de coupe peuvent être gardés en mémoire et reproduits lors d'un examen ultérieur chez un même patient, permettant ainsi un examen comparatif aisé et reproductible. Il est possible d'afficher la cartographie selon une grille d'ETDRS mais aussi en damier.

Valeurs normales de l'épaisseur maculaire

Les valeurs normales d'épaisseur maculaire sont différentes d'un appareil à l'autre, et notamment pour les différents SD-OCT. Ceci est lié au fait que les lignes de référence de mesure de l'épaisseur maculaire varient selon les appareils (Fig. 5.11). Ainsi, sur l'OCT Stratus, la ligne de référence postérieure correspondait à la ligne de jonction des segments internes et externes des photorécepteurs. Sur le Cirrus, cette ligne est plus postérieure, au niveau de l'épithélium pigmentaire,



► **Fig. 5.10.** Atrophie centro-maculaire secondaire à un œdème maculaire cystoïde.

a. Photographie couleur. Œdème maculaire traité par photocoagulation au laser.

b. Œdème maculaire cystoïde avec impressionnant épaissement maculaire. L'atrophie maculaire peut être suspectée devant la présence d'une large cavité centrale « vide », une atrophie de la couche nucléaire externe, et l'interruption apparente de la ligne des photorécepteurs.

c. Cartographie couleur de cet œdème maculaire.

d. Après traitement par injection intravitréenne de triamcinolone, l'œdème maculaire s'est résorbé. Il existe une atrophie rétinienne centrale avec interruption de la ligne des photorécepteurs.

e. La cartographie confirme l'atrophie centro-maculaire

et sur le Spectralis, elle est localisée au niveau de la membrane de Bruch. Pour les autres OCT-SD, elle est plus antérieure. Ces différences impliquent que les épaisseurs maculaires sont différentes d'un appareil à l'autre, et qu'il est préférable de garder toujours le même appareil pour suivre l'évolution d'un œdème maculaire.

Épaississement maculaire débutant

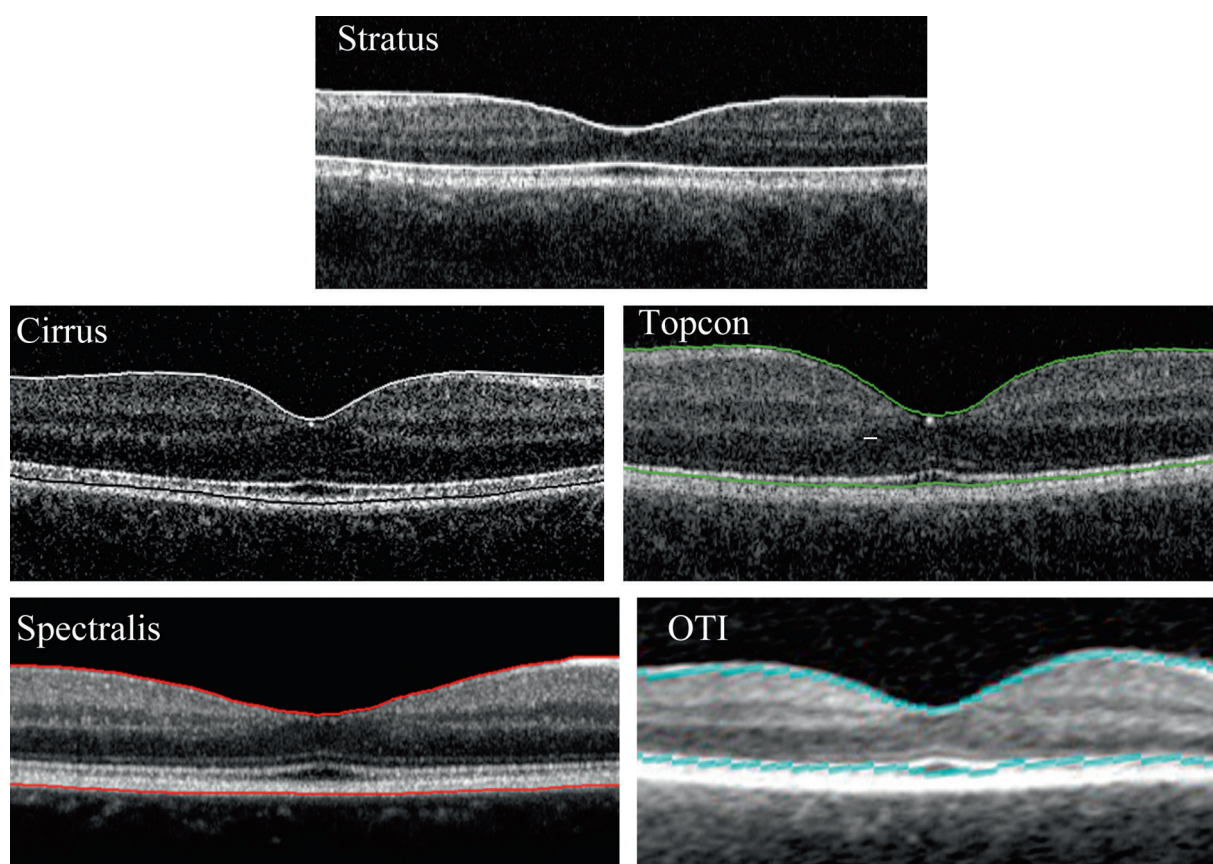
Un épaississement rétinien débutant est défini à partir des valeurs normatives. Ainsi, on considérera que la rétine est épaissie lorsque l'épaisseur rétinienne est supérieure à l'épaisseur rétinienne normale ± 2 déviations standard.

Par exemple, si l'on reprend les valeurs du tableau 5.5, l'épaisseur maculaire centrale peut être considérée comme augmentée lorsqu'elle est supérieure :

- à $212 + (2 \times 19) = 250 \mu\text{m}$ pour l'OCT Stratus ;
- à $277 + (2 \times 19) = 315$ pour l'OCT Cirrus ;
- à $289 + (2 \times 16) = 321$ pour l'OCT Spectralis.

Reproductibilité de la mesure de l'épaisseur maculaire

Plusieurs études ont montré l'excellente reproductibilité de la mesure de l'épaisseur maculaire avec les différents OCT [46-48]. Et le DRCR.net a calculé pour le Stratus, qu'une variation de 11 % ou plus de l'épaisseur maculaire pouvait être considérée comme cliniquement significative [49]. La reproductibilité de la mesure de l'épaisseur maculaire semble être encore meilleure pour les SD-OCT, et notamment pour l'OCT Spectralis, qui grâce à son « eye tracking », permet d'obtenir des mesures extrêmement reproductibles de l'épaisseur maculaire, avec un coefficient de variation très faible (Tab. 5.5).



► **Fig. 5.11. Coupe de macula normale avec différents OCT.**

Les lignes de référence pour la mesure de l'épaisseur maculaire sont différentes selon les OCT. Sur l'OCT Stratus, la ligne de référence postérieure est localisée à la jonction des segments internes et externes des photorécepteurs. Sur le Cirrus, cette ligne est plus postérieure, au niveau de l'épithélium pigmentaire, et sur le Spectralis, elle est localisée au niveau de la membrane de Bruch. Pour les autres OCT-SD, elle est plus antérieure.

Tableau 5.5

Épaisseur maculaire centrale normale et coefficient de variation des mesures de l'épaisseur maculaire avec différents OCT. Les valeurs sont exprimées en EMC moyenne (μ) $\pm$ SD (d'après [46])

Instruments	Épaisseur maculaire centrale	Coefficient de variation (%)
Stratus OCT	212 $\pm$ 19	3,33
Spectralis HRA+OCT	289 $\pm$ 16	0,46
Spectral OCT/SLO OTI	244 $\pm$ 24	2,23
Cirrus OCT	277 $\pm$ 19	3,09
SOCT Copernicus	249 $\pm$ 23	3,50
RTVue-100	247 $\pm$ 26	2,77

Limitations dues aux artefacts

La mesure de l'épaisseur rétinienne peut être artéfactée par certaines structures intrarétiniennes : ainsi, les exsudats lipidiques intrarétiniens apparaissent comme des structures hyperréfléctives masquant la réflectivité du complexe épithélium pigmentaire-choriocapillaire sous-jacent. Il en résulte un défaut dans la ligne de profil postérieure de la rétine. Le logiciel de mesure de l'épaisseur rétinienne corrige automatiquement cette anomalie par interpolation linéaire. Cependant, si les exsudats sont de grande taille, la correction par interpolation linéaire ne fonctionne pas, et la mesure de l'épaisseur rétinienne

peut être alors erronée. En cas de trouble des milieux la baisse importante du signal rend impossible l'utilisation de la mesure automatique.

On observe aussi parfois des cas où la hyaloïde postérieure a une réflectivité anormalement élevée, le logiciel positionnant alors la ligne de profil antérieure sur cette hyaloïde au lieu de reconnaître la surface rétinienne, ce qui conduit à une surestimation artéfactuelle de l'épaisseur rétinienne.

Dans toutes ces situations, avant la réalisation d'une cartographie maculaire, il convient d'analyser au préalable les coupes en mode *Retinal Thickness*, afin de s'assurer que la mesure automatique n'a pas introduit d'artefacts. En cas d'erreurs importantes, cette mesure peut être effectuée manuellement en positionnant des index sur les limites externes et internes de la rétine.

Références

- [1] Recommandations de l'ANAES. Suivi du patient diabétique de type 2 à l'exclusion du suivi des complications. Complications oculaires. *Diabet Metab* 1999; 2 : 35-38.
- [2] Type 2 diabetes treatment : French recommendations for good practice AFSSAPS - HAS 2006. *Diabet Metab* 2006; 32 : 643-648.
- [3] Guide médecin sur le diabète de type 1 de l'adulte : actualisation juillet 2007. Haute Autorité de Santé, ALD N° 82007.
- [4] Guide médecin sur le diabète de type 2 : actualisation juillet 2007. Haute Autorité de Santé, ALD N° 82007.
- [5] Massin P, Angioi-Duprez K, Bacin F, *et al.* [Detection, monitoring and treatment of diabetic retinopathy. Recommendations of ALFEDIAM. Committee of above-mentioned experts and validated by the board of

- directors and scientific board of ALFEDIAM]. *Diabetes Metab* 1996; 22 : 203-209.
- [6] Younis N, Broadbent DM, Vora JP, Harding SP. Incidence of sight-threatening retinopathy in patients with type 2 diabetes in the Liverpool Diabetic Eye Study : a cohort study. *Lancet* 2003; 361 : 195-200.
 - [7] A protocol for screening for diabetic retinopathy in Europe. Retinopathy Working Party. *Diabet Med* 1991; 8 : 263-267.
 - [8] Standards of medical care in diabetes 2006. *Diabetes care* 2006; 29 Suppl 1 : S4-42.
 - [9] National Health and Medical Research Council. Management of diabetic retinopathy. Clinical practice guidelines. Canberra. *NHMRC* 1997.
 - [10] The Royal College of General Practitioners, Diabetes UK, The Royal College of Physicians, The Royal College of Nursing. Diabetic retinopathy; early management and screening. Clinical guidelines for type 2 diabetes 2002.
 - [11] American Academy of Ophthalmology. Diabetic retinopathy. Preferred practice pattern. San Francisco: AAO. 2003.
 - [12] Kohner EM, Aldington SJ, Stratton IM, et al. United Kingdom Prospective Diabetes Study, 30 : diabetic retinopathy at diagnosis of non-insulin-dependent diabetes mellitus and associated risk factors. *Archives of ophthalmology* 1998; 116 : 297-303.
 - [13] Screening for diabetic retinopathy in Europe 2005.
 - [14] Harding SP, Broadbent DM, Neoh C, White MC, Vora J. Sensitivity and specificity of photography and direct ophthalmoscopy in screening for sight threatening eye disease : the Liverpool Diabetic Eye Study. *BMJ* 1995; 311 : 1131-1135.
 - [15] Heaven CJ, Cansfield J, Shaw KM. The quality of photographs produced by the non-mydiatic fundus camera in a screening programme for diabetic retinopathy : a 1 year prospective study. *Eye (Lond)* 1993; 7 (Pt 6) : 787-790.
 - [16] Hutchinson A, McIntosh A, Peters J, et al. Effectiveness of screening and monitoring tests for diabetic retinopathy - a systematic review. *Diabet Med* 2000; 17 : 495-506.
 - [17] Massin P, Erginay A, Ben Mehidi A, et al. Evaluation of a new non-mydiatic digital camera for detection of diabetic retinopathy. *Diabet Med* 2003; 20 : 635-641.
 - [18] Scanlon PH, Malhotra R, Thomas G, et al. The effectiveness of screening for diabetic retinopathy by digital imaging photography and technician ophthalmoscopy. *Diabet Med* 2003; 20 : 467-474.
 - [19] Haute autorité de santé, Interprétation des photographies du fond d'oeil, suite à une rétinographie avec ou sans mydriase. 2007.
 - [20] Pandit RJ, Taylor R. Mydriasis and glaucoma : exploding the myth. A systematic review. *Diabet Med* 2000; 17 : 693-699.
 - [21] Liew G, Mitchell P, Wang JJ, Wong TY. Fundoscopy : to dilate or not to dilate? *BMJ* 2006; 332 : 3.
 - [22] Lecleire-Collet A, Erginay A, Angioi-Duprez K, Deb-Joardar N, Gain P, Massin P. [A new grading system from color fundus photographs for screening for diabetic retinopathy]. *J Fr Ophtalmol* 2007; 30 : 674-687.
 - [23] Klein BE, Moss SE, Klein R. Is menarche associated with diabetic retinopathy? *Diabetes care* 1990; 13 : 1034-1038.
 - [24] Ben Mehidi A, Massin P, Paques M, Erginay A, Gaudric A. [Diabetic retinopathy and pregnancy]. *J Fr Ophtalmol* 1999; 22 : 602-610.
 - [25] Chew EY, Mills JL, Metzger BE, et al. Metabolic control and progression of retinopathy. The Diabetes in Early Pregnancy Study. National Institute of Child Health and Human Development Diabetes in Early Pregnancy Study. *Diabetes care* 1995; 18 : 631-637.
 - [26] Klein BE, Moss SE, Klein R. Effect of pregnancy on progression of diabetic retinopathy. *Diabetes care* 1990; 13 : 34-40.
 - [27] The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993; 329 : 977-986.
 - [28] Early worsening of diabetic retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Archives of ophthalmology* 1998; 116 : 874-886.
 - [29] Dowler JG, Sehmi KS, Hykin PG, Hamilton AM. The natural history of macular edema after cataract surgery in diabetes. *Ophthalmology* 1999; 106 : 663-668.
 - [30] Dureau P, Massin P, Chaine G, Molcard C, Ergina A, Gaudric A. [Extracapsular extraction and posterior chamber implantation in diabetics. Prospective study of 198 eyes]. *J Fr Ophtalmol* 1997; 20 : 117-123.
 - [31] Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs—an extension of the modified Airlie House classification. ETDRS report number 10. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology* 1991; 98 : 786-806.
 - [32] Kimble JA, Brandt BM, McGwin G, Jr. Clinical examination accurately locates capillary nonperfusion in diabetic retinopathy. *American journal of ophthalmology* 2005; 139 : 555-557.
 - [33] Huang D, Swanson EA, Lin CP, et al. Optical coherence tomography. *Science* 1991; 254 : 1178-1181.
 - [34] Hee MR, Izatt JA, Swanson EA, et al. Optical coherence tomography of the human retina. *Archives of ophthalmology* 1995; 113 : 325-332.
 - [35] Puliafito CA, Hee MR, Lin CP, et al. Imaging of macular diseases with optical coherence tomography. *Ophthalmology* 1995; 102 : 217-229.
 - [36] Massin P, Girach A, Erginay A, Gaudric A. Optical coherence tomography: a key to the future management of patients with diabetic macular oedema. *Acta ophthalmologica Scandinavica* 2006; 84 : 466-474.
 - [37] Bolz M, Schmidt-Erfurth U, Deak G, Mylonas G, Kriechbaum K, Scholda C. Optical coherence tomographic hyperreflective foci : a morphologic sign of lipid extravasation in diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2009; 116 : 914-920.
 - [38] Ozdemir H, Karacorlu M, Karacorlu S. Serous macular detachment in diabetic cystoid macular oedema. *Acta ophthalmologica Scandinavica* 2005; 83 : 63-66.
 - [39] Gaucher D, Sebah C, Erginay A, et al. Optical coherence tomography features during the evolution of serous retinal detachment in patients with diabetic macular edema. *American journal of ophthalmology* 2008; 145 : 289-296.
 - [40] Gaucher D, Tadayoni R, Erginay A, Haouchine B, Gaudric A, Massin P. Optical coherence tomography assessment of the vitreoretinal relationship in diabetic macular edema. *American journal of ophthalmology* 2005; 139 : 807-813.
 - [41] Uchino E, Uemura A, Ohba N. Initial stages of posterior vitreous detachment in healthy eyes of older persons evaluated by optical coherence tomography. *Archives of ophthalmology* 2001; 119 : 1475-1479.
 - [42] Lewis H, Abrams GW, Blumenkranz MS, Campo RV. Vitrectomy for diabetic macular traction and edema associated with posterior hyaloidal traction. *Ophthalmology* 1992; 99 : 753-759.
 - [43] Massin P, Duguid G, Erginay A, Haouchine B, Gaudric A. Optical coherence tomography for evaluating diabetic macular edema before and after vitrectomy. *American journal of ophthalmology* 2003; 135 : 169-177.
 - [44] Thomas D, Bunce C, Moorman C, Laidlaw AH. Frequency and associations of a taut thickened posterior hyaloid, partial vitreomacular separation, and subretinal fluid in patients with diabetic macular edema. *Retina* 2005; 25 : 883-888.
 - [45] Yeung L, Lima VC, Garcia P, Landa G, Rosen RB. Correlation between spectral domain optical coherence tomography findings and fluorescein angiography patterns in diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2009; 116 : 1158-1167.
 - [46] Wolf-Schnurrbusch UE, Ceklic L, Brinkmann CK, et al. Macular thickness measurements in healthy eyes using six different optical coherence tomography instruments. *Investigative ophthalmology & visual science* 2009; 50 : 3432-3437.
 - [47] Massin P, Vicaute E, Haouchine B, Erginay A, Paques M, Gaudric A. Reproducibility of retinal mapping using optical coherence tomography. *Archives of ophthalmology* 2001; 119 : 1135-1142.
 - [48] Polito A, Del Borrello M, Isola M, Zemella N, Bandello F. Repeatability and reproducibility of fast macular thickness mapping with stratus optical coherence tomography. *Archives of ophthalmology* 2005; 123 : 1330-1337.
 - [49] Krzystolik MG, Strauber SF, Aiello LP, et al. Reproducibility of macular thickness and volume using Zeiss optical coherence tomography in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2007; 114 : 1520-1525.

Chapitre 6

Formes cliniques – Cas particuliers

Rétinopathie diabétique et grossesse

Rétinopathie diabétique floride

Équilibration glycémique rapide

Rétinopathie diabétique et hypertension artérielle

Rétinopathie diabétique et chirurgie de la cataracte

Photocoagulation panrétinienne et œdème maculaire

Œdème maculaire tractionnel

Diabète mitochondrial

Papillopathie diabétique

Rétinopathie diabétique et grossesse

● Épidémiologie

La grossesse expose à un risque majoré de progression de la rétinopathie diabétique. Ce risque a été chiffré dans plusieurs études : il varie de 10 à 70 % [1-5]. Dans les études les plus récentes, ce risque a été évalué autour de 25 % [1]. Plusieurs facteurs de risque de progression de la rétinopathie diabétique au cours de la grossesse ont été identifiés : l'ancienneté du diabète, la sévérité initiale de la rétinopathie diabétique, et surtout l'importance de la chute glycémique en début de grossesse.

En effet, un équilibre strict de la glycémie tout au long de la grossesse est indispensable pour limiter les risques de morbidité et de mortalité fœtales et maternelles ; lorsque la grossesse n'est pas programmée, un renforcement du traitement hypoglycémiant est habituellement nécessaire (augmentation du nombre des injections d'insuline, mise à la pompe à insuline) ; dans ce cas, le risque de progression de la rétinopathie diabétique est proportionnel à l'amplitude de la chute glycémique du début de grossesse [1].

Facteurs de risque de progression de la rétinopathie diabétique au cours de la grossesse

Ancienneté du diabète.

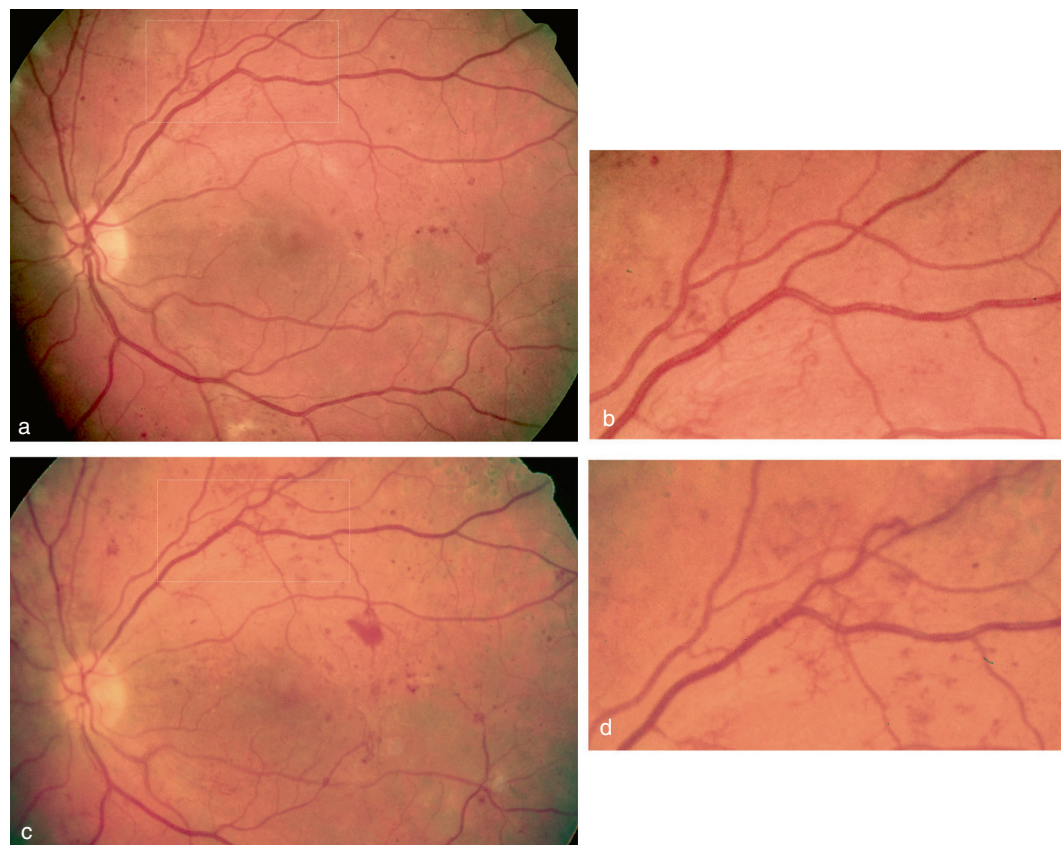
Sévérité de la rétinopathie diabétique en début de grossesse.

Importance de la chute glycémique en début de grossesse.

Hypertension artérielle associée.

● Évolution

Le risque de progression de la rétinopathie diabétique est maximal à la fin du 2^e trimestre et au début du 3^e trimestre de la grossesse. Il se traduit par une augmentation des microanévrismes et de l'ischémie rétinienne, avec parfois une évolution vers la néovascularisation (Fig. 6.1). Le risque néovasculaire est d'autant plus élevé que la rétinopathie diabétique est initialement sévère : faible, de l'ordre de 5 % en l'absence de rétinopathie diabétique initiale ou en cas de rétinopathie diabétique non proliférante minimale, il augmente avec la sévérité de la rétinopathie diabétique pour atteindre un risque de néovascularisation de l'ordre de 60 à 70 % en cas de rétinopathie diabétique non proliférante sévère en début de grossesse [1]. L'aggravation de la rétinopathie diabétique s'accompagne le plus souvent de l'apparition d'un œdème maculaire, qui dans la majorité des cas, s'améliore



► **Fig. 6.1.** Jeune femme de 35 ans, diabétique (diabète évoluant depuis 12 ans). Évolution de son œil gauche au cours de la grossesse. L'œil droit a déjà été vitrectomisé pour fibrose prémaculaire développée après une photocoagulation panrétinienne.

a et b. 3^e mois de grossesse : AV = 10/10. Rétinopathie diabétique non proliférante sévère, comme en témoignent les AMIR de grande taille.

La patiente refuse le traitement par laser. Au 7^e mois de grossesse, deux bouquets de néovaisseaux pré-rétiniens apparaissent. La photocoagulation panrétinienne est débutée.

c et d. En fin de grossesse, AV = 10/10. Rétinopathie diabétique proliférante modérée. Les néovaisseaux pré-rétiniens ont augmenté de taille. Il existe une hémorragie pré-rétinienne de petite taille. La photocoagulation panrétinienne est en cours et sera rapidement terminée. Une hémorragie intravitréenne surviendra en post-partum pour laquelle une vitrectomie sera réalisée.

en *post-partum* (Fig. 6.2). Il n'est donc pas nécessaire, dans la majorité des cas, de le traiter pendant la grossesse.

● Conduite à tenir

Si la grossesse est programmée, l'examen du fond d'œil fait partie du bilan préconceptionnel.

En l'absence de programmation de la grossesse, un examen du fond d'œil doit être réalisé en début de grossesse. Il sera répété au cours de celle-ci :

- en l'absence de rétinopathie diabétique, une surveillance trimestrielle du fond d'œil doit être réalisée ;
- s'il existe une rétinopathie diabétique en début de grossesse, même minime, une surveillance du fond d'œil mensuelle est nécessaire, ce d'autant que la grossesse n'a pas été programmée.

La surveillance du fond d'œil se fait au mieux sur l'examen de photographies du fond d'œil. Des angiographies peuvent néanmoins être réalisées si cela est nécessaire, aucun effet tératogène n'ayant été décrit.

Toute rétinopathie diabétique préproliférante ou proliférante constatée avant la grossesse ou à son début doit être traitée par photocoagulation panrétinienne avant la fin du 2^e trimestre (Fig. 6.3).

Surveillance du fond d'œil des femmes diabétiques au cours de la grossesse, en fonction de la sévérité de la rétinopathie diabétique en début de grossesse

Absence de rétinopathie diabétique :

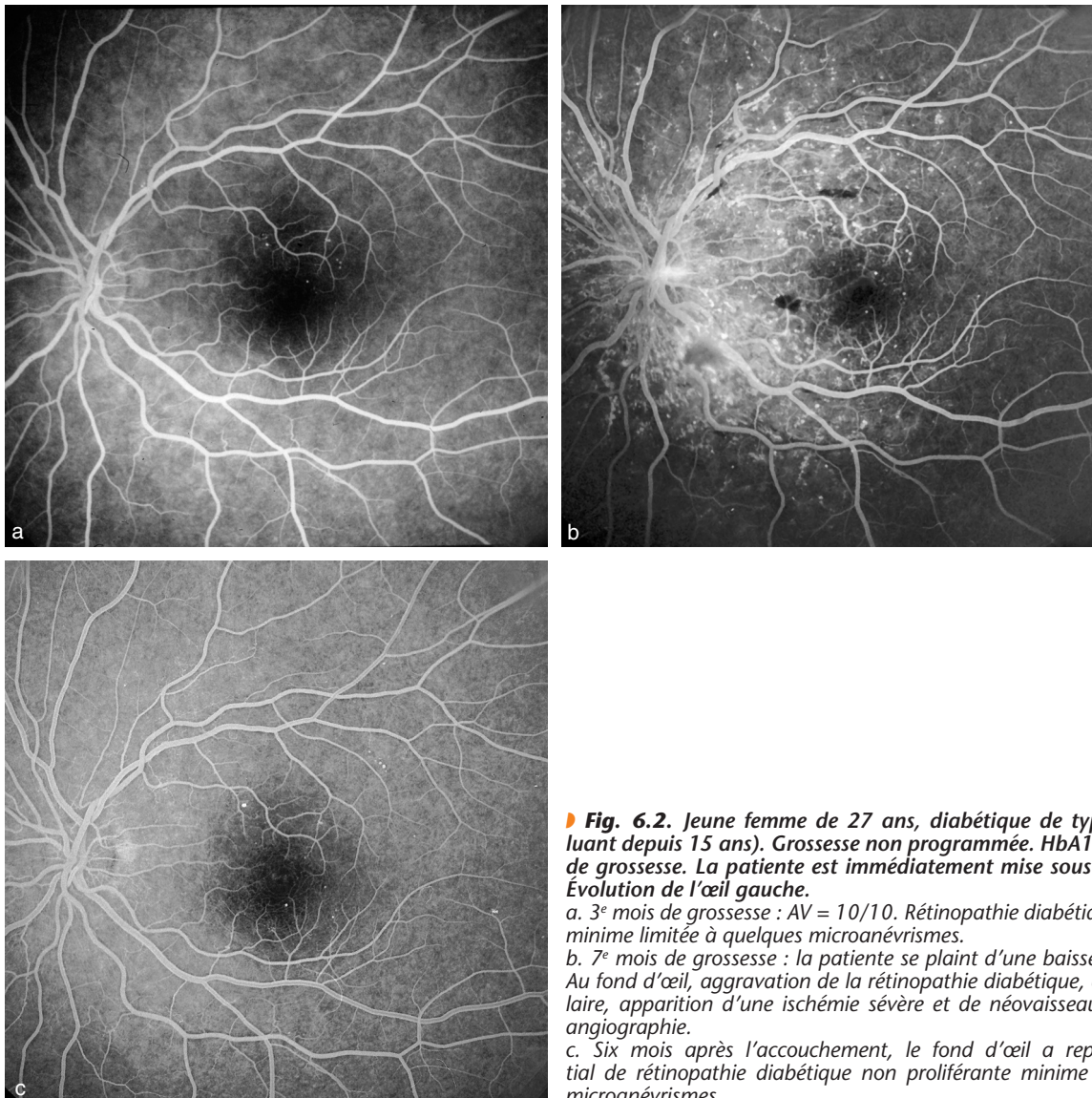
- fond d'œil + photographie du fond d'œil tous les 3 mois.

Rétinopathie diabétique non proliférante minime ou modérée :

- fond d'œil + photographies du fond d'œil mensuels, voire plus rapprochés en cas d'aggravation de la rétinopathie diabétique ;
- examen du post-partum.

Rétinopathie diabétique non proliférante sévère ou rétinopathie diabétique proliférante :

- photocoagulation panrétinienne ;
- surveillance mensuelle du fond d'œil et photographies du fond d'œil, voire plus fréquentes en cas d'aggravation de la rétinopathie diabétique + fond d'œil en post-partum.



► **Fig. 6.2.** Jeune femme de 27 ans, diabétique de type 1 (diabète évoluant depuis 15 ans). Grossesse non programmée. HbA1C = 12 % en début de grossesse. La patiente est immédiatement mise sous pompe à insuline. Évolution de l'œil gauche.

a. 3^e mois de grossesse : AV = 10/10. Rétinopathie diabétique non proliférante minime limitée à quelques microanévrismes.

b. 7^e mois de grossesse : la patiente se plaint d'une baisse visuelle. AV = 0,4. Au fond d'œil, aggravation de la rétinopathie diabétique, avec œdème maculaire, apparition d'une ischémie sévère et de néovaisseaux prépapillaires en angiographie.

c. Six mois après l'accouchement, le fond d'œil a repris son aspect initial de rétinopathie diabétique non proliférante minime limitée à quelques microanévrismes.

Rétinopathie diabétique floride

● Épidémiologie

La rétinopathie diabétique floride est une forme rare, mais grave (elle représente environ 1 % des rétinopathies diabétiques proliférantes) [6-9]. Elle atteint les diabétiques de type 1 jeunes, âgés de moins de 40 ans. Elle survient typiquement chez des femmes dont le diabète est mal équilibré ($HbA_{1c} > 10\%$) et qui évolue depuis plusieurs années (durée typiquement supérieure à 5 ans). Le diabète est généralement multicompliqué (néphropathie, neuropathie, hypertension artérielle). Cette rétinopathie survient spontanément, ou peut être déclenchée par une rééquilibration glycémique rapide et/ou une grossesse.

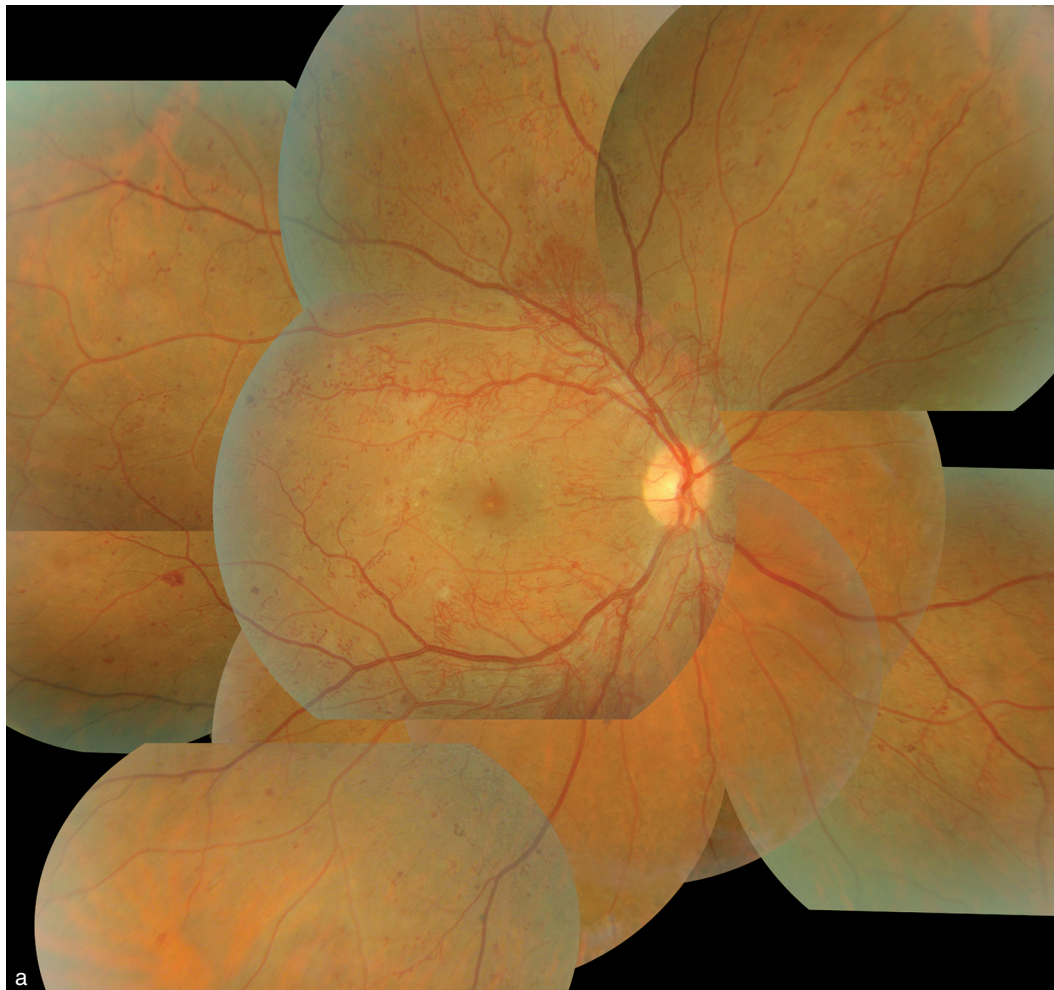
● Aspect du fond d'œil

Au fond d'œil, il existe une rétinopathie diabétique non proliférante sévère bilatérale, ou une rétinopathie diabétique proliférante caractérisée par des proliférations

de néovaisseaux souvent exubérants, associée à une prolifération fibreuse importante et rétractile, évoluant parfois malgré la photocoagulation panrétinienne. Les zones d'ischémie étendues sont marquées par la présence de nombreuses hémorragies rétiniennes, d'AMIR et d'anomalies veineuses moniliformes, parfois spectaculaires (Fig. 6.3, 6.4 et 6.5). Un œdème maculaire diffus et étendu est habituel.

● Évolution

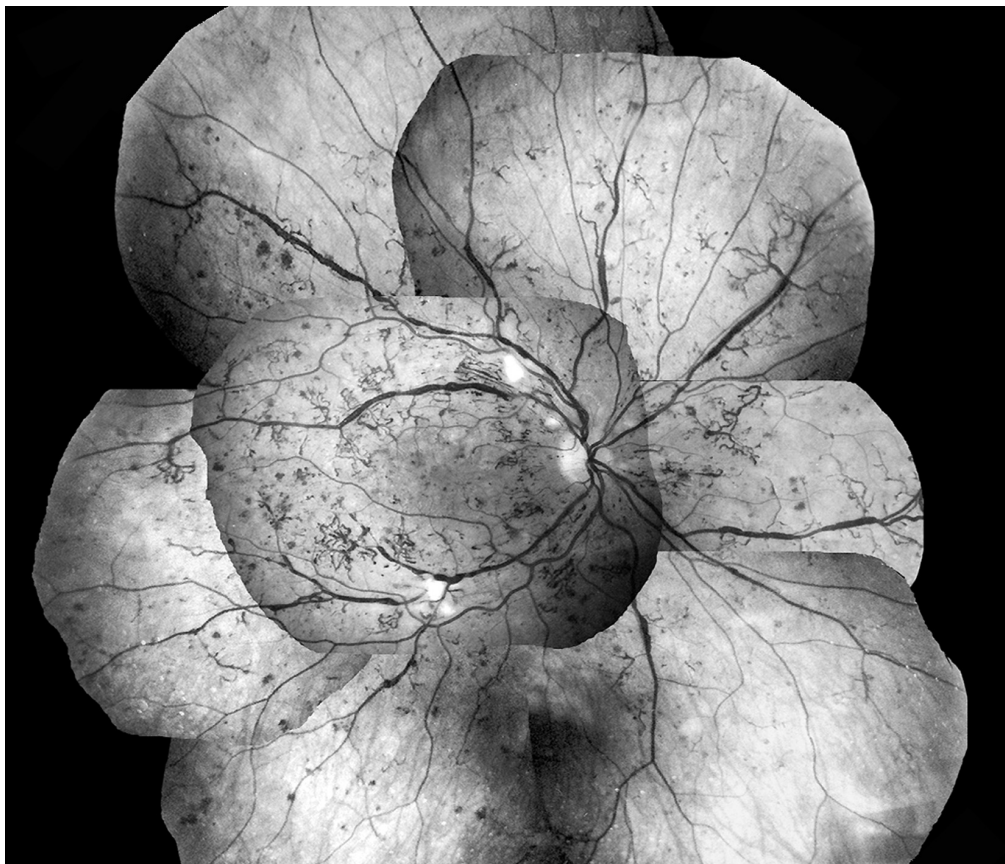
La rétinopathie diabétique floride se caractérise par une évolution très rapide. Elle évolue typiquement en moins de 6 mois d'une rétinopathie diabétique non proliférante minime à modérée à une rétinopathie diabétique proliférante sévère très évolutive. Exceptionnellement, elle peut même survenir chez des jeunes patientes sans rétinopathie connue. Le pronostic des rétinopathies diabétiques florides est très grave, avec un risque élevé d'évolution vers la cécité par décollement de rétine tractionnel et/ou glaucome néovasculaire. Ce risque a été chiffré dans la littérature entre 15 et 70 % selon les publications.



► **Fig. 6.3.** Rétinopathie diabétique floride et grossesse. Jeune femme de 19 ans, diabétique de type 1 depuis 15 ans. Elle se présente enceinte de 3 semaines. L'acuité visuelle est de 10/10 aux 2 yeux. La rétinopathie diabétique est symétrique aux 2 yeux. Panoramique couleur de l'œil droit : rétinopathie diabétique proliférante modérée, mais de type floride, avec des néovaisseaux pré-rétiniens de grande taille, et de nombreux AMIR. L' HbA_{1c} est à 11,5% et la patiente a été mise sous pompe à insuline la veille pour équilibrer rapidement la glycémie. Le pronostic est très péjoratif : à une rétinopathie diabétique très évolutive, vont s'ajouter 2 facteurs aggravants : la rééquilibration glycémique rapide, et la grossesse, avec l'impossibilité d'utiliser des anti-VEGF. La décision d'interrompre la grossesse est prise avec la patiente et sa famille. La PPR est réalisée rapidement, la pompe à insuline interrompue. Quatre semaines plus tard, la PPR est terminée (b), les néovaisseaux ont régressé de façon sensible. Le diabète est rééquilibré très progressivement en vue de la programmation d'une prochaine grossesse.



► Fig. 6.3. (Suite)



► **Fig. 6.4.** Rétinopathie diabétique floride apparue en quelques mois chez une jeune patiente diabétique de 25 ans dont le diabète est très mal équilibré. Photomontage du fond d'œil.
On observe une efflorescence d'AMIR de très grande taille au niveau de toute la périphérie rétinienne, associée à des anomalies veineuses impressionnantes. La rétinopathie diabétique est d'emblée associée à un glaucome néovasculaire. Il existe une indication à réaliser une photocoagulation panrétinienne de toute urgence et à injecter des anti-VEGF.



► **Fig. 6.5. Rétinopathie diabétique floride chez un jeune homme diabétique de 27 ans dont le diabète évolue depuis une quinzaine d'années et a toujours été mal équilibré.**

Quelques mois auparavant, l'examen du fond d'œil aurait montré une rétinopathie diabétique non proliférante minimale. En quelques mois est apparue une rétinopathie diabétique proliférante sévère bilatérale associée à une ischémie rétinienne périphérique massive comme en témoignent les zones de déshabitation vasculaire rétinienne, et d'impressionnantes tortuosités veineuses rétinienne.

● Conduite à tenir

Le meilleur traitement est un traitement préventif de la rétinopathie diabétique floride, grâce à un équilibre de la glycémie dès la découverte du diabète, une éducation des patients et un suivi ophtalmologique régulier, en particulier au cours de l'adolescence. Il faut par ailleurs se méfier des rééquilibrations glycémiques chez les sujets jeunes, dont le diabète est ancien et a été longtemps mal équilibré ; une surveillance ophtalmologique attentive pendant cette période est recommandée.

La rétinopathie diabétique floride est une urgence ophtalmologique. Son traitement repose sur une prise en charge intensive de ces patients peu compliants, un traitement immédiat et rapide par photocoagulation panrétinienne et une vitrectomie précoce si survient une hémorragie du vitré gênant la réalisation de la photocoagulation panrétinienne, ou si des proliférations fibrovasculaires continuent à se développer en dépit de la photocoagulation panrétinienne [8, 10]. Malgré cela, le pronostic fonctionnel de ces formes de rétinopathie diabétique reste très sombre. Il existe un risque majeur de prolifération fibrovasculaire antérieure après la vitrectomie. Néanmoins, le pronostic de ces formes très graves est amélioré par les anti-VEGF intravitréens, administrés notamment en pré- ou peropératoire de chirurgie vitréorétinienne.

Équilibration glycémique rapide

● Épidémiologie

La rééquilibration rapide de la glycémie chez des patients dont le diabète était mal équilibré peut s'accompagner

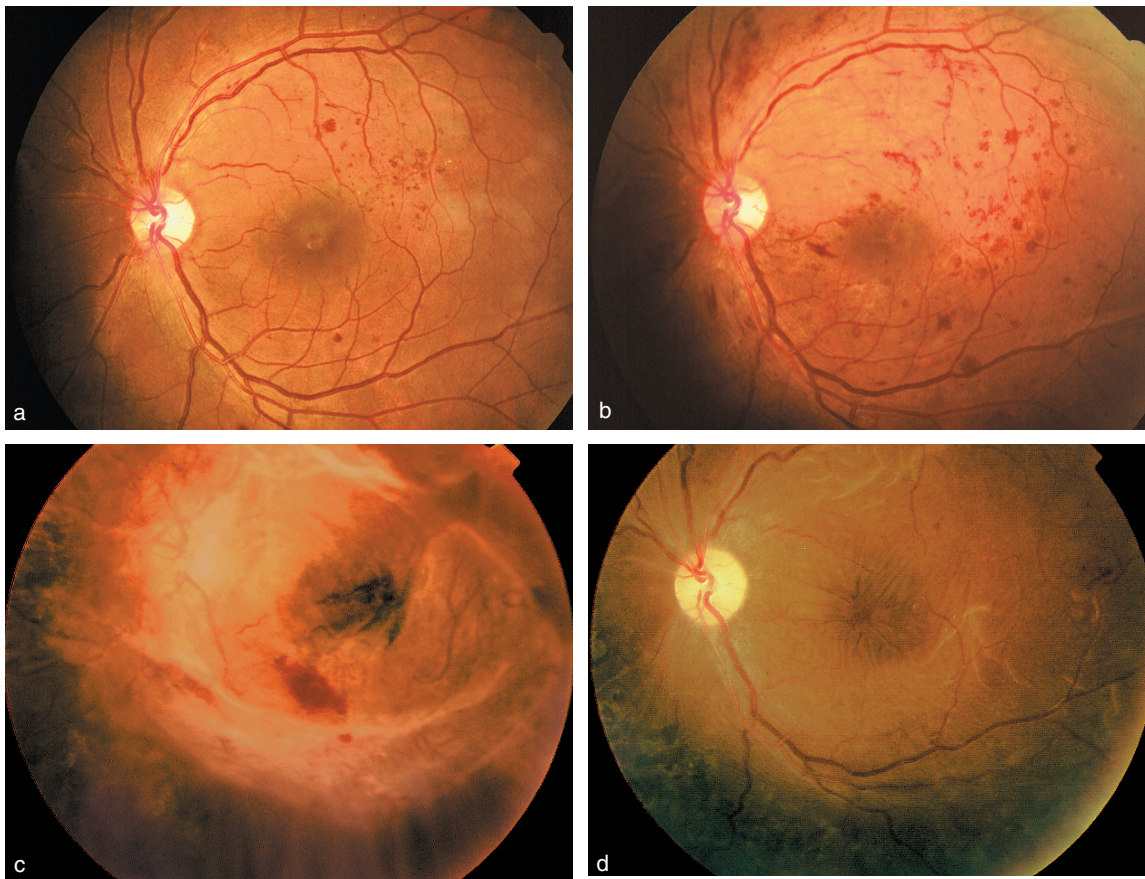
d'une aggravation de la rétinopathie diabétique. Ce phénomène s'appelle phénomène de réentrée normoglycémique. Il s'observe notamment lors du renforcement du traitement insulinaire, de la multiplication des injections d'insuline, de la mise sous pompe à insuline chez des diabétiques de type 1, ou encore lors du passage à l'insuline chez des diabétiques de type 2 mal équilibrés [11-17] (Fig. 6.6 et 6.7). Il peut également s'observer lors de la prise en charge d'un diabète non diagnostiqué, mais évoluant à bas bruit depuis de nombreuses années.

L'aggravation de la rétinopathie diabétique survient typiquement entre 6 à 12 mois après la rééquilibration glycémique [16]. Les principaux facteurs de risque de cette aggravation sont un taux initial d'HbA_{1c} élevé, l'ampleur de la chute glycémique, la sévérité initiale de la rétinopathie diabétique et une longue durée de diabète [18]. Cette aggravation est le plus souvent transitoire et sans gravité. Néanmoins, elle peut être préoccupante chez des patients présentant une rétinopathie diabétique non proliférante sévère ou une rétinopathie diabétique proliférante : la rééquilibration glycémique peut provoquer l'apparition rapide d'une néovascularisation ou aggraver celle-ci. Ces cas nécessitent donc une surveillance attentive et une éventuelle photocoagulation avant de normaliser la glycémie.

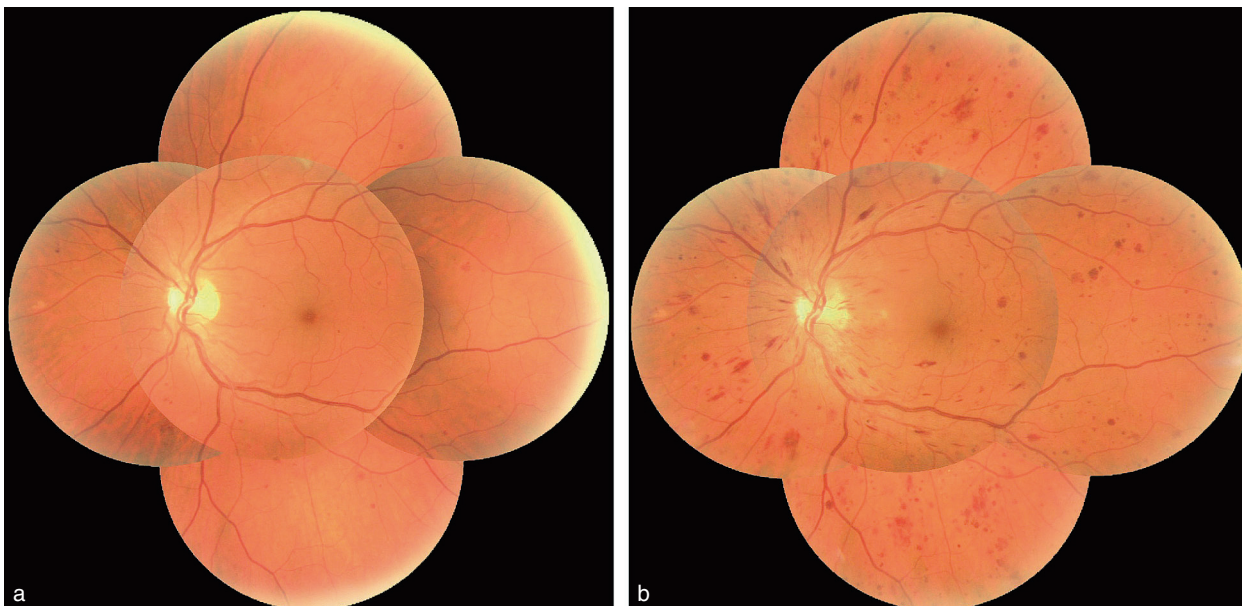
Les études interventionnelles d'équilibration de la glycémie ont cependant montré qu'au long cours, l'équilibre strict de la glycémie était bénéfique sur l'évolution de la rétinopathie diabétique.

● Aspect du fond d'œil

L'aggravation de la rétinopathie diabétique se manifeste par l'apparition de nombreux nodules cotonneux, d'hémorragies rétinienne et d'AMIR, qui traduisent l'occlusion aiguë des capillaires et artérioles rétinienne. Elle peut être régressive au bout de quelques semaines.



► **Fig. 6.6.** Femme diabétique âgée de 55 ans ayant un diabète évoluant depuis 12 ans, traité par hypoglycémifiants oraux. Le diabète étant très mal équilibré, un traitement par insuline est institué. Évolution de l'œil gauche.
a. Aspect du fond d'œil 6 mois avant la mise à l'insuline. Rétinopathie diabétique non proliférante modérée caractérisée par quelques hémorragies rétinienne et AMIR au pôle postérieur associées. AV = 10/10.
b. Quatre mois après la mise sous insuline, est constatée une aggravation de la rétinopathie diabétique. On observe la présence d'hémorragies rétinienne en « taches » sur l'ensemble de la périphérie rétinienne et au pôle postérieur, ainsi qu'une efflorescence d'AMIR. L'aspect du fond d'œil est celui d'une rétinopathie diabétique non proliférante sévère. AV = 10/10.
c. En 3 mois, et malgré la photocoagulation panrétinienne complète, une vaste membrane fibrovasculaire se développe à la surface du pôle postérieur, entraînant un décollement tractionnel de celui-ci. AV = 0,05.
d. Une vitrectomie avec dissection des proliférations fibrovasculaires est réalisée. Quatre semaines après l'intervention, la rétine est réappliquée, il persiste quelques plis rétinien profonds au pôle postérieur. L'acuité visuelle est remontée à 0,6.



► **Fig. 6.7.** Aggravation de la rétinopathie diabétique après mise à l'insuline chez un patient diabétique de type 2, âgé de 55 ans, dont le diabète évolue depuis une quinzaine d'années.
a. En novembre 2001, il présente une rétinopathie diabétique non proliférante minime. Son HbA_{1c} est à 10,2 %. Il est mis sous insuline.
b. En mars 2002, l'HbA_{1c} est à 6,3 %. Le patient a développé une rétinopathie diabétique non proliférante sévère. Une PPR est débutée rapidement.

Mais, dans certains cas où il existe déjà une ischémie rétinienne sévère de la périphérie rétinienne, l'extension des zones de non-perfusion de la rétine provoque l'apparition d'une néovascularisation.

● Mécanismes pathogéniques à l'origine de cette aggravation

Les mécanismes à l'origine de cette aggravation ne sont pas encore complètement élucidés [19]. Plusieurs hypothèses existent. La première est que la baisse glycémique brutale entraînerait une réduction du flux sanguin rétinien à l'origine d'une aggravation de l'ischémie rétinienne [12]. Cette hypothèse est néanmoins peu compatible avec le délai observé entre la chute glycémique et l'aggravation de la rétinopathie. L'autre hypothèse est que l'aggravation de la rétinopathie diabétique serait due à l'augmentation des taux d'IGF1 sériques qui accompagnent l'intensification du traitement insulini-que et l'amélioration du contrôle glycémique [11].

● Conduite à tenir

Tout renforcement du traitement hypoglycémiant chez des patients dont le diabète est très déséquilibré doit être précédé d'un examen du fond d'œil. Celui-ci sera répété tous les 3 mois pendant l'année qui suit la modification du traitement [16].

La constatation d'une rétinopathie diabétique proliférante doit faire réaliser une photocoagulation panrétinienne avant ou pendant la période de normalisation glycémique. La constatation d'une rétinopathie diabétique préproliférante doit inciter à normaliser progressivement la glycémie sous contrôle rapproché du fond d'œil et/ou à réaliser une photocoagulation panrétinienne au préalable.

Surveillance du fond d'œil pendant une équilibration du diabète

Examen du fond d'œil avant modification du traitement.

Fond d'œil tous les 3 mois pendant 12 mois.

Photocoagulation panrétinienne en cas de rétinopathie diabétique proliférante ou non proliférante sévère (préproliférante).

Rétinopathie diabétique et hypertension artérielle

● Épidémiologie

L'hypertension artérielle est deux fois plus fréquente chez les diabétiques de type 2 que dans la population générale : 40 % des diabétiques de type 2 sont hypertendus à l'âge de 45 ans et 60 % après 75 ans [20]. Les données épidémiologiques concernant le lien entre rétinopathie diabétique, œdème maculaire et hypertension artérielle sont discordantes [21-26]. Mais l'étude de l'UKPDS a clairement démontré que l'équilibration stricte de la tension artérielle réduisait la survenue et la progression des complications microvasculaires du diabète, ainsi que la baisse visuelle [27]. Cette réduction de la baisse visuelle a été principalement obtenue grâce à la réduction de l'incidence de l'œdème maculaire.

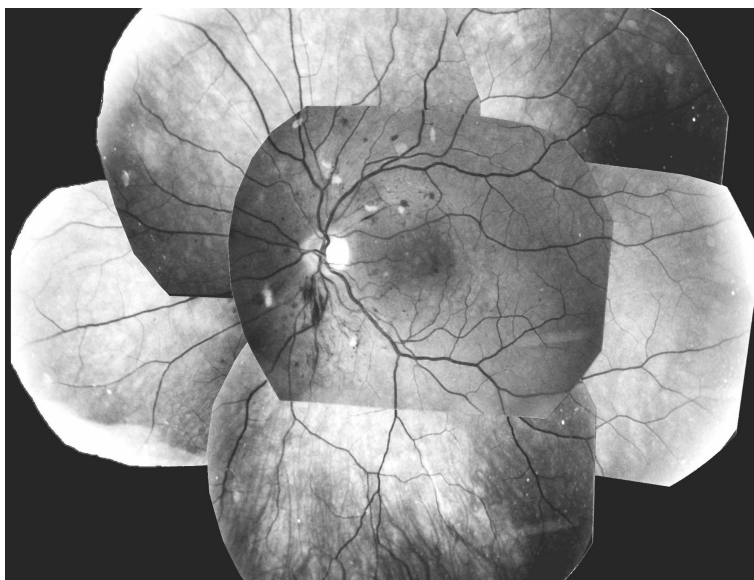
Enfin, l'expérience clinique suggère une plus grande susceptibilité des diabétiques à l'hypertension artérielle, des signes de rétinopathie hypertensive surajoutés à la rétinopathie diabétique apparaissant pour des chiffres d'hypertension artérielle modérés [28]. Ce phénomène est fréquent chez les diabétiques de type 2.

● Aspect du fond d'œil

Les signes de rétinopathie hypertensive peuvent être difficiles à reconnaître car ils sont intriqués avec ceux de la rétinopathie diabétique. Néanmoins, la présence de nombreuses hémorragies rétinien-nes en « flammèches » et de nodules cotonneux péri-papillaires, une ischémie localisée à la rétine péri-papillaire, associées à un œdème maculaire diffus et à une exsudation, doivent faire évoquer la possibilité d'une rétinopathie hypertensive associée (Fig. 6.8 et 6.9). Des néovaisseaux pré-papillaires peuvent être présents. Les artères ont un calibre réduit, il existe des signes d'artériolosclérose.

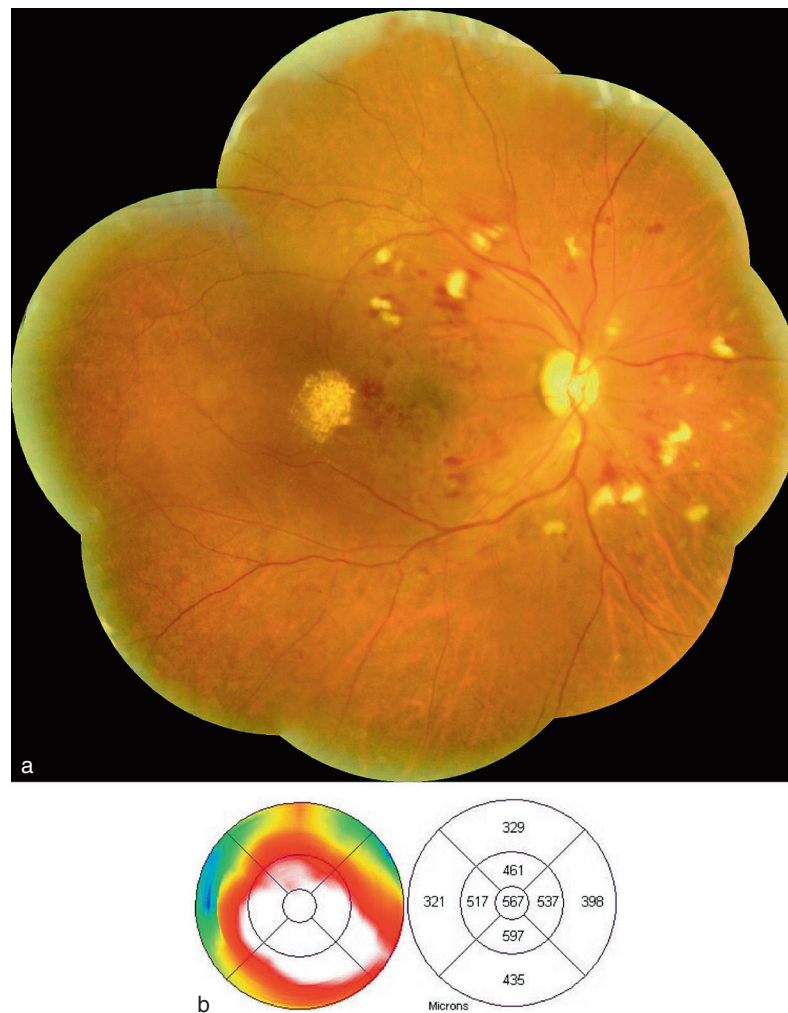
● Évolution

En l'absence de traitement de l'hypertension artérielle, l'évolution se fait vers une aggravation de l'ischémie rétinienne et de l'œdème maculaire avec apparition d'un



► Fig. 6.8. Rétinopathie hypertensive compliquant une rétinopathie diabétique minimale.

L'association de nombreux nodules cotonneux, d'hémorragies en « flammèches » péri-papillaires, doit conduire au diagnostic de rétinopathie diabétique hypertensive chez ce patient diabétique. La tension artérielle est à 160/90 mmHg. La rétinopathie diabétique est limitée à quelques microanévrismes au pôle postérieur.



► **Fig. 6.9.** Rétinopathie hypertensive compliquant une rétinopathie diabétique.

a. Nombreux nodules cotonneux, hémorragies péripapillaires en flammèche.

b. Un volumineux œdème maculaire est associé. La tension artérielle est modérément augmentée à 140/90. Les mesures répétées dans la journée et l'enregistrement sur 24 h dévoileront des chiffres tensionnels beaucoup plus élevés.

décollement séreux rétinien et effondrement de l'acuité visuelle. L'ischémie rétinienne s'aggrave avec l'apparition de néovaisseaux prépapillaires et rétinien.

L'équilibration de la tension artérielle permet une diminution de l'œdème maculaire. L'évolution de l'ischémie rétinienne est variable; elle peut continuer à s'étendre malgré la normalisation tensionnelle; dans certains cas, on a observé une amélioration de la perfusion des territoires rétinien ischémiques.

● Conduite à tenir

Il est urgent d'équilibrer la pression artérielle avant d'envisager tout traitement par laser de l'œdème maculaire. Le déséquilibre tensionnel, s'il n'est pas évident, doit être recherché par des mesures répétées, voire par un enregistrement ambulatoire sur 24 h de la pression artérielle.

Dans la majorité des cas, la baisse pressionnelle permet une diminution de l'œdème maculaire et une amélioration de l'acuité visuelle.

En cas de rétinopathie diabétique non proliférante sévère ou proliférante, le traitement par laser des territoires rétinien ischémiques sera au mieux entrepris lorsque l'œdème maculaire aura au moins en partie régressé.

Rétinopathie diabétique et chirurgie de la cataracte

● Épidémiologie

La cataracte est fréquente chez les diabétiques. En l'absence de rétinopathie diabétique, la chirurgie de la cataracte donne de bons résultats [29]. Mais lorsqu'il existe une rétinopathie diabétique, même minime, les résultats fonctionnels sont moins bons, principalement du fait d'un risque accru d'œdème maculaire postopératoire. Les patients doivent être prévenus de ce risque. En revanche, le risque de glaucome néovasculaire postopératoire a été considérablement réduit par l'abandon de la technique d'extraction intracapsulaire du cristallin.

● Évolution

Chez les patients ayant une rétinopathie diabétique, il existe un risque de progression de cette rétinopathie après l'intervention. Celle-ci survient dans les 12 mois suivant la chirurgie [29-32] et justifie une surveillance renforcée pendant la première année postopératoire. Récemment, Hong *et al.* ont réévalué ce risque après

phacoémulsification : le risque de progression de la rétinopathie diabétique est moindre qu'après extraction extra-capsulaire, mais persiste, et est doublé par rapport à une série d'yeux ayant des caractéristiques similaires et n'ayant pas été opérés de la cataracte [33].

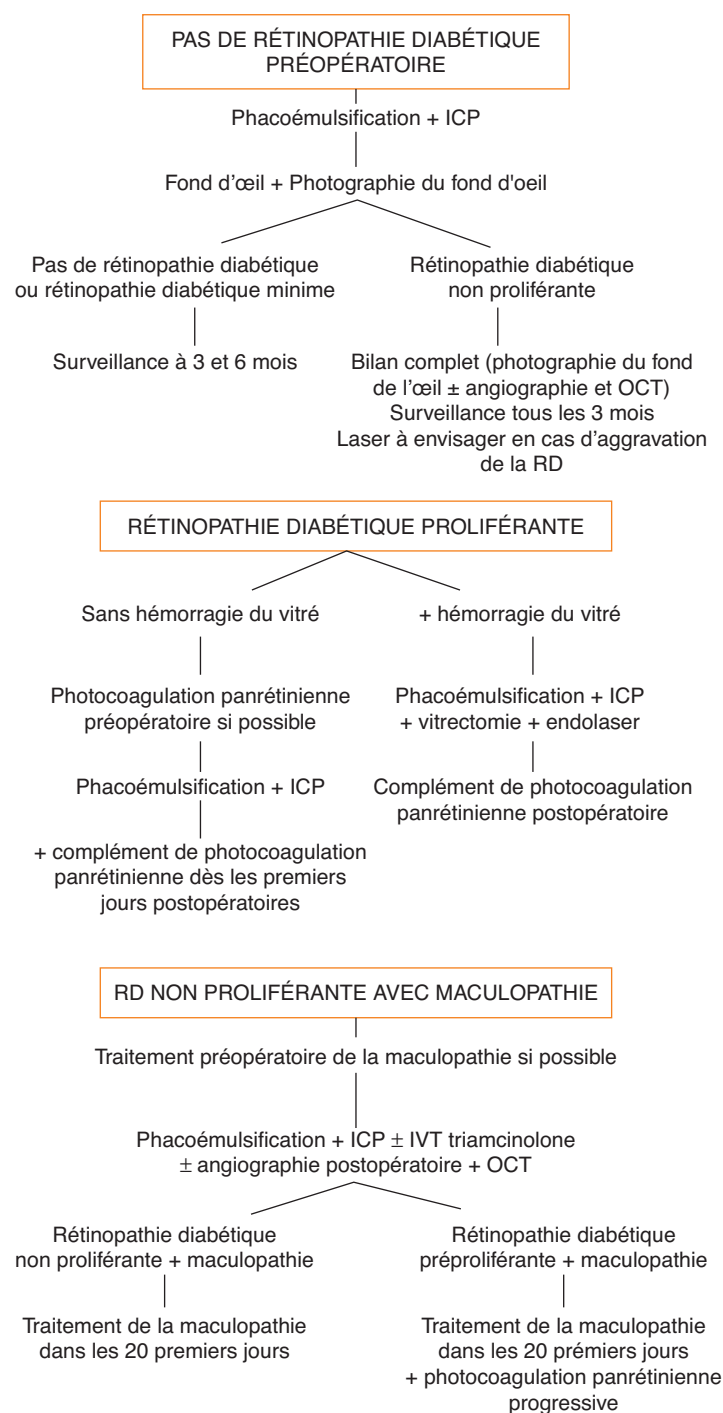
Par ailleurs, il existe un risque accru d'œdème maculaire postopératoire, particulièrement s'il existe une rétinopathie diabétique en préopératoire [34-37]. Lorsqu'il existe un œdème maculaire préopératoire, le pronostic visuel est particulièrement médiocre.

● Conduite à tenir (Tab. 6.1)

L'intervention chirurgicale doit avoir lieu au mieux dans un contexte d'équilibre glycémique et tensionnel renforcé pour réduire le risque d'œdème maculaire postopératoire, risque dont le patient doit être prévenu.

Avant la chirurgie de la cataracte, l'examen oculaire ne doit pas omettre un examen de l'iris et une gonioscopie à la recherche d'une néovascularisation débutante, et un fond d'œil pour évaluer l'existence et la sévérité de la rétinopathie diabétique. Une angiographie en

Tableau 6.1
Chirurgie de la cataracte chez le diabétique : conduite à tenir en fonction de la sévérité de la rétinopathie diabétique.



fluorescence peut être utile pour visualiser des néovaisseaux débutants. Une échographie en mode B doit être réalisée en cas de cataracte dense empêchant de voir le fond d'œil.

L'extraction du cristallin est réalisée par phacoémulsification. L'implant doit avoir une optique de grand diamètre (6 mm ou plus) qui permet le meilleur accès au fond d'œil. Il n'y a aucune contre-indication à l'implantation, à l'exception des cas extrêmes de rétinopathie diabétique gravissimes compliqués de prolifération fibrovasculaire antérieure et de rubéose irienne.

Les patients devront bénéficier d'un traitement anti-inflammatoire topique prolongé, ce d'autant qu'il existe une rétinopathie diabétique. En effet, les réactions inflammatoires postopératoires sont d'autant plus fréquentes et sévères qu'il existe une rétinopathie diabétique évoluée.

Un examen de la rétine est indispensable dès les premiers jours postopératoires pour préciser le degré de sévérité de la rétinopathie diabétique. Il sera éventuellement complété par un bilan complet (photographies du fond d'œil ± angiographie et OCT) lors du premier mois postopératoire. Dans tous les cas, une surveillance régulière du fond d'œil doit être réalisée tout au long de l'année postopératoire.

- *En cas de rétinopathie diabétique non proliférante minime ou modérée* : surveillance trimestrielle du fond d'œil pendant l'année postopératoire.
- *En cas de rétinopathie diabétique non proliférante sévère* : photocoagulation panrétinienne préopératoire si possible, à compléter progressivement en postopératoire.
- *En cas de rétinopathie diabétique proliférante active* : photocoagulation panrétinienne préopératoire si possible, éventuellement au laser krypton, à compléter dès les premiers jours postopératoires. Une cryoapplication transclérale préopératoire peut être proposée chez les patients âgés ; elle doit être formellement évitée chez les patients jeunes du fait du risque de rétraction fibreuse.
- *En cas de rétinopathie diabétique proliférante associée à une hémorragie du vitré* : indication à une chirurgie combinée de phacoémulsification avec implantation dans le sac capsulaire et vitrectomie avec endophotocoagulation.
- *En cas d'œdème maculaire préopératoire* : il existe un risque majeur d'aggravation de la maculopathie diabétique vers la 6^e semaine postopératoire. Le diabète et la tension artérielle doivent être équilibrés au mieux avant l'intervention.

Un traitement par laser de l'œdème maculaire peut être tenté en préopératoire ; il est en général rendu difficile, voire dangereux, par la cataracte. Il devra alors être réalisé au cours des 2 ou 3 premières semaines postopératoires, avant que ne survienne l'aggravation liée à l'intervention de cataracte.

Si l'aggravation de l'œdème maculaire survient, un traitement par acétazolamide peut être tenté. Un nouveau traitement par laser ne sera pas réalisé avant un délai d'au moins 6 mois, une amélioration spontanée pouvant également survenir. Enfin, en cas d'œdème maculaire sévère préopératoire, une injection peropératoire d'acétonide de triamcinolone peut être proposée.

Photocoagulation panrétinienne et œdème maculaire

● Épidémiologie

Si la photocoagulation panrétinienne est efficace pour traiter la rétinopathie diabétique proliférante, un de ses effets secondaires est une baisse visuelle observée entre 6 semaines et 4 mois après la fin de la photocoagulation [38, 39]. Cette baisse visuelle est essentiellement liée à l'apparition ou à l'aggravation d'un œdème maculaire. Elle est le plus souvent transitoire, mais peut persister dans certains cas.

McDonald et Schatz ont étudié rétrospectivement 175 yeux traités par photocoagulation panrétinienne à l'argon bleu-vert pour rétinopathie diabétique proliférante [40]. 43 % de ces yeux ont développé un œdème maculaire angiographique 6 à 10 semaines après la photocoagulation. Quinze mois après la photocoagulation panrétinienne, l'œdème maculaire angiographique persistait dans 27 % des cas, et 8 % des yeux traités présentaient une baisse visuelle d'au moins deux lignes de l'optotype utilisé, liée à la persistance de l'œdème maculaire apparu après la photocoagulation panrétinienne. Cet œdème maculaire serait d'autant plus fréquent que la photocoagulation panrétinienne a été menée rapidement, que les impacts ont été intenses et nombreux [38, 39]. En cas d'œdème maculaire préexistant à la photocoagulation panrétinienne, le risque de baisse visuelle secondaire à la photocoagulation est plus grand [41].

Des données plus récentes utilisant l'OCT ont été publiées. Shimura et coll. ont montré que, chez des patients ayant une rétinopathie diabétique proliférante, mais sans œdème maculaire initial, la réalisation de la PPR à raison d'une séance toutes les 2 semaines versus toutes les semaines, entraînait une augmentation de l'épaisseur maculaire moindre et un retour à une épaisseur maculaire normale plus rapidement ; il n'y avait néanmoins pas de différence en terme d'acuité visuelle entre les 2 groupes [42]. Le DRCR.Net, comparant l'application de 1600 impacts en 1 ou 4 séances chez des patients sans épaississement maculaire central initial, a trouvé des résultats relativement similaires [43].

● Évolution

Une amélioration spontanée de l'œdème maculaire est possible dans les mois qui suivent la fin de la photocoagulation, notamment chez les sujets jeunes. En effet, chez ces sujets diabétiques de type 1, l'œdème maculaire, le plus souvent de type diffus, accompagne l'aggravation de la rétinopathie diabétique, et est donc probablement dû en grande partie aux facteurs produits par le tissu rétinien ischémique, notamment le VEGF. Dans ces yeux, nous avons montré que l'inactivation de la rétinopathie diabétique préproliférante ou proliférante par la photocoagulation panrétinienne, permettait dans la majorité des cas, une disparition spontanée de l'œdème maculaire [44] (Fig. 6.10).

● Conduite à tenir

Le risque de baisse visuelle au cours et au décours de la photocoagulation panrétinienne est d'autant plus fréquent qu'il existe un œdème maculaire avant le début de la photocoagulation.

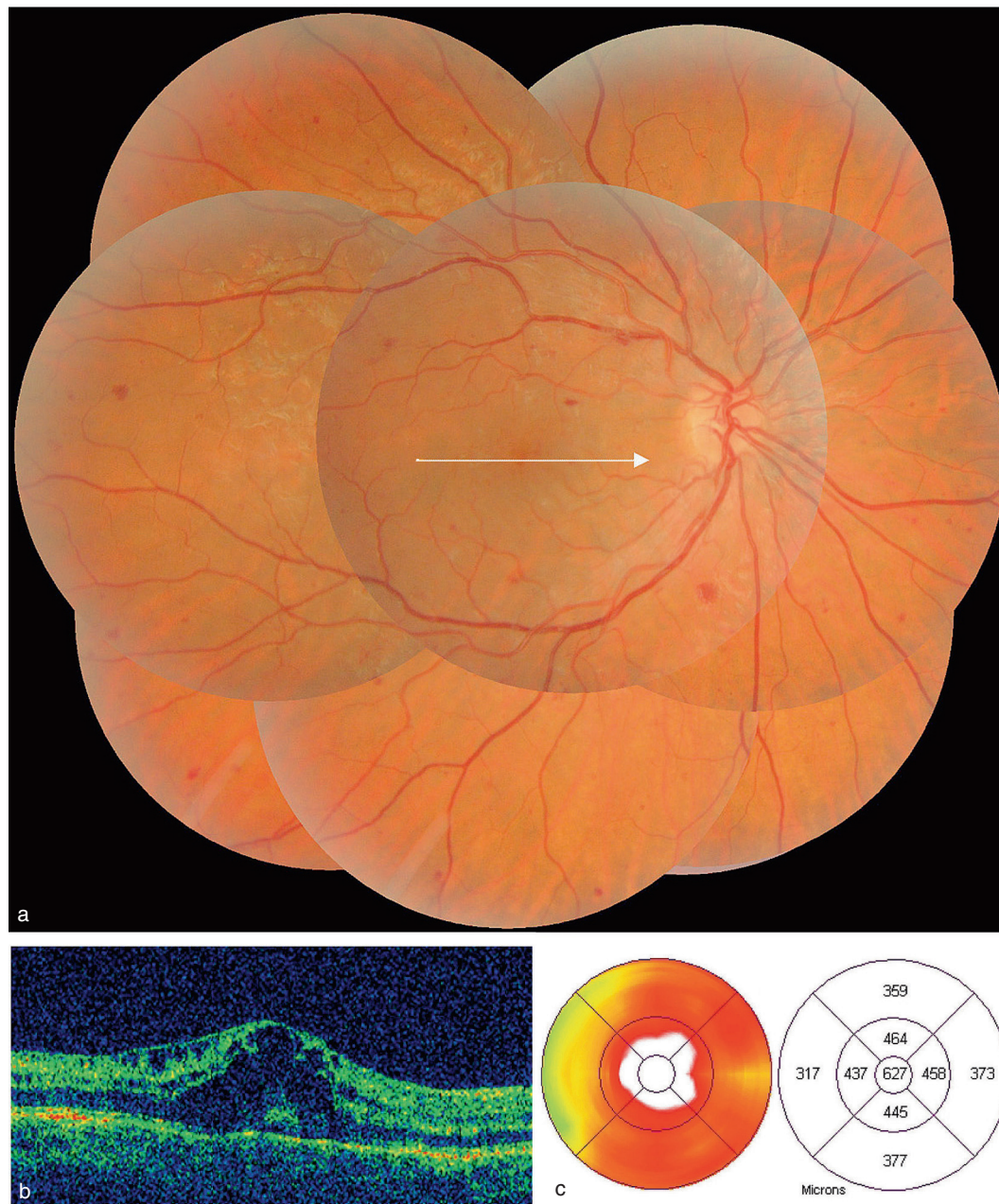
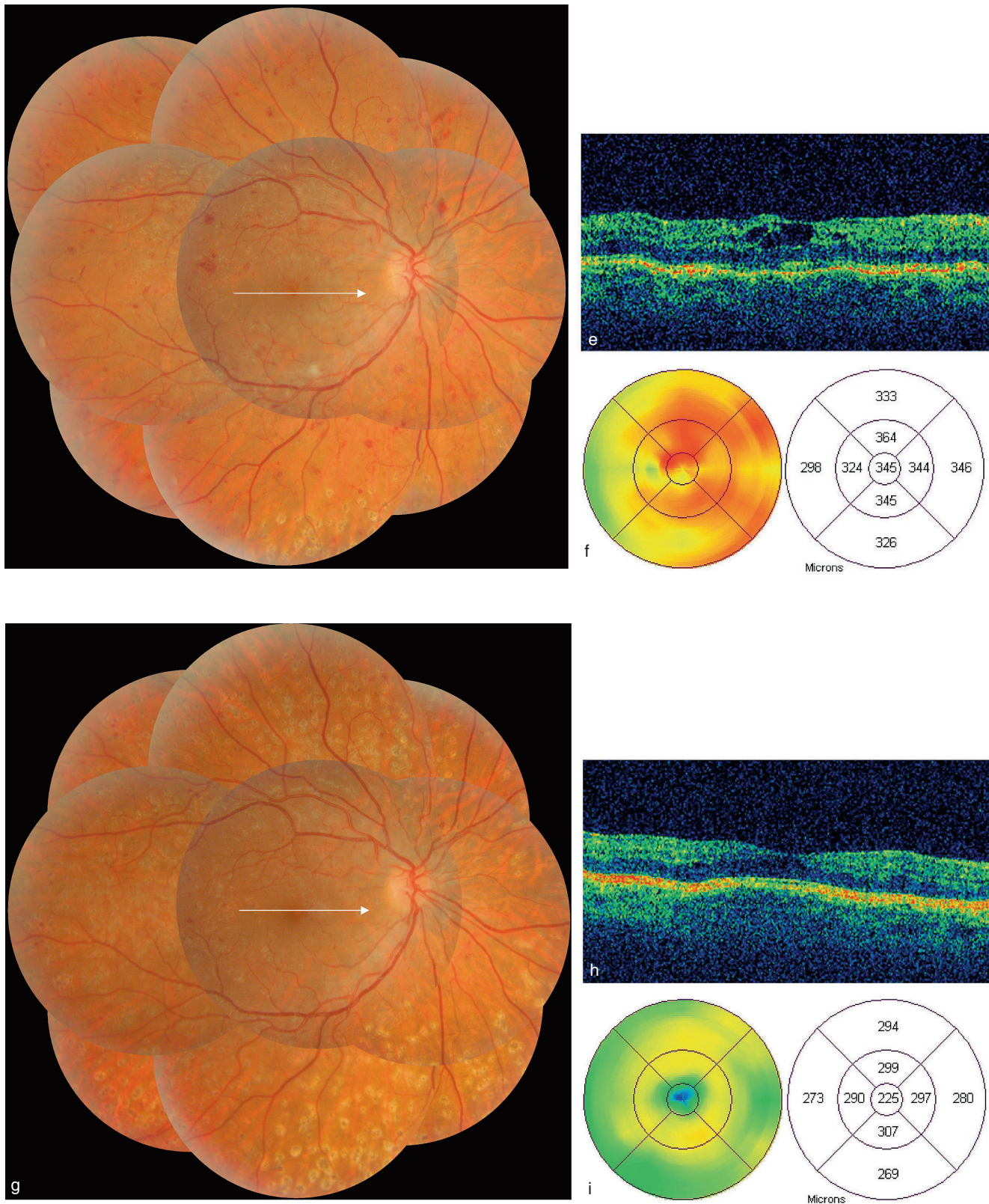


Fig. 6.10. Jeune femme de 26 ans, diabétique de type 1 depuis l'âge de 14 ans, dont le diabète est mal équilibré ($HbA1c = 11,9\%$). Pas de rétinopathie diabétique connue. Elle consulte pour une baisse visuelle dans l'œil droit. L'acuité de cet œil est de 6/10 P3, celle de l'œil gauche de 10/10 P2.

L'examen du fond d'œil révèle une rétinopathie diabétique non proliférante sévère (a) bilatérale, associée à un œdème maculaire de l'œil droit (b). Une PPR est immédiatement débutée. Compte tenu de la bonne tolérance de l'œdème maculaire, aucun traitement n'est proposé pour celui-ci. Deux mois plus tard, la rétinopathie diabétique s'est aggravée (d), la PPR est en cours, l'œdème maculaire a partiellement régressé (e et f). Trois mois plus tard, la PPR est terminée (g), la rétinopathie diabétique est inactivée, l'œdème maculaire a spontanément régressé (h, i). L'acuité visuelle est de 10/10 aux 2 yeux.

Pour ces yeux, la DRS a proposé, puis l'ETDRS a montré que la meilleure séquence thérapeutique était de traiter dans un premier temps l'œdème maculaire par laser, puis de mener très progressivement la photocoagulation panrétinienne en plusieurs séances espacées [38, 39]. En cas de risque majeur de saignement, l'ETDRS recommande de débiter au plus tôt la photocoagulation

panrétinienne, la photocoagulation du pôle postérieur étant réalisée lors de la première séance de photocoagulation panrétinienne. On peut éventuellement se soustraire à cette règle chez les sujets jeunes (cf. ci-dessus), lorsque l'on estime que l'œdème maculaire est lié à la sévérité de l'ischémie rétinienne périphérique, et est susceptible de se résorber spontanément après la PPR.



► **Fig. 6.10. (Suite)**

Dans les cas difficiles d'œdème maculaire sévère associé à une rétinopathie diabétique proliférante sévère nécessitant une PPR rapide, et entraînant une baisse d'acuité visuelle sévère, l'adjonction initiale d'injections intravitréennes de triamcinolone ou de bevacizumab peut aider à prévenir l'aggravation de l'œdème maculaire [45-47] (Fig. 6.11).

Lorsqu'un œdème maculaire apparaît au cours de la photocoagulation panrétinienne, il est recommandé d'espacer les séances, si cela est possible. Après la photocoagulation panrétinienne, compte tenu de la fréquente réversibilité de l'œdème maculaire, il n'y a pas d'indication à le traiter avant 6 mois, voire 1 an.

Conduite à tenir en cas d'œdème maculaire existant avant la photocoagulation panrétinienne

– Œdème maculaire associé à une rétinopathie diabétique proliférante ou non proliférante sévère :

- traitement initial de l'œdème maculaire ;
- puis photocoagulation panrétinienne lente en plusieurs séances espacées.

– Œdème maculaire associé à une rétinopathie diabétique proliférante avec risque imminent de saignement :

- traitement de l'œdème maculaire au cours de la première séance de photocoagulation panrétinienne ;
- une injection intravitréenne de triamcinolone ou de bevacizumab peut être proposée en prévention de l'aggravation de l'œdème maculaire.

Exception : l'œdème maculaire ne sera pas traité chez les sujets jeunes diabétiques de type 1, lorsqu'il est bien toléré fonctionnellement, et qu'il accompagne manifestement l'aggravation de la rétinopathie diabétique.

Œdème maculaire tractionnel

● Épidémiologie

La pathogénie de l'œdème maculaire est multifactorielle ; il est possible que le vitré joue un rôle dans la survenue de certains œdèmes maculaires.

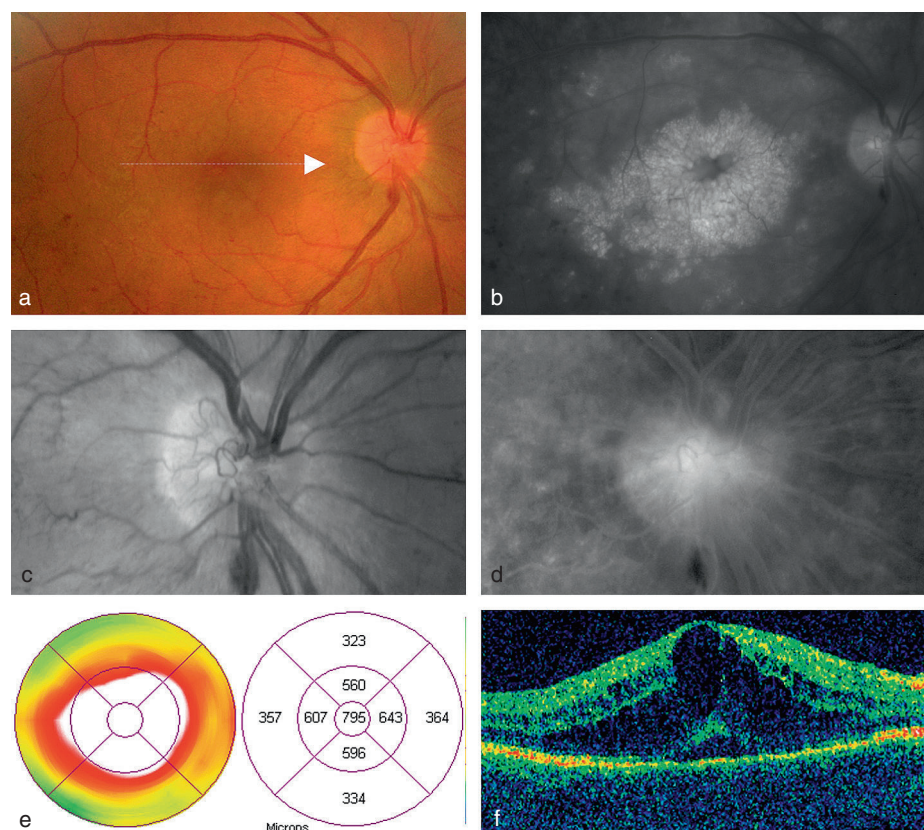
Nasrallah a constaté une moindre prévalence de décollement du vitré chez les patients diabétiques ayant un œdème maculaire par rapport aux patients sans œdème maculaire, suggérant un rôle protecteur du décollement du vitré vis-à-vis de l'œdème maculaire diabétique [48]. Par ailleurs, dans une étude prospective sur l'évolution spontanée de l'œdème maculaire, Hikiski a montré une plus grande fréquence de guérison spontanée de l'œdème chez les patients ayant initialement un décollement postérieur du vitré [49].

En 1992, Lewis et Van Effenterre ont décrit une forme d'œdème maculaire qui pourrait être secondaire à une traction du vitré, pour laquelle une vitrectomie était bénéfique [50, 51]. Cette forme d'œdème maculaire compliqué de traction vitréo maculaire a été par la suite confirmée par l'OCT.

● Clinique

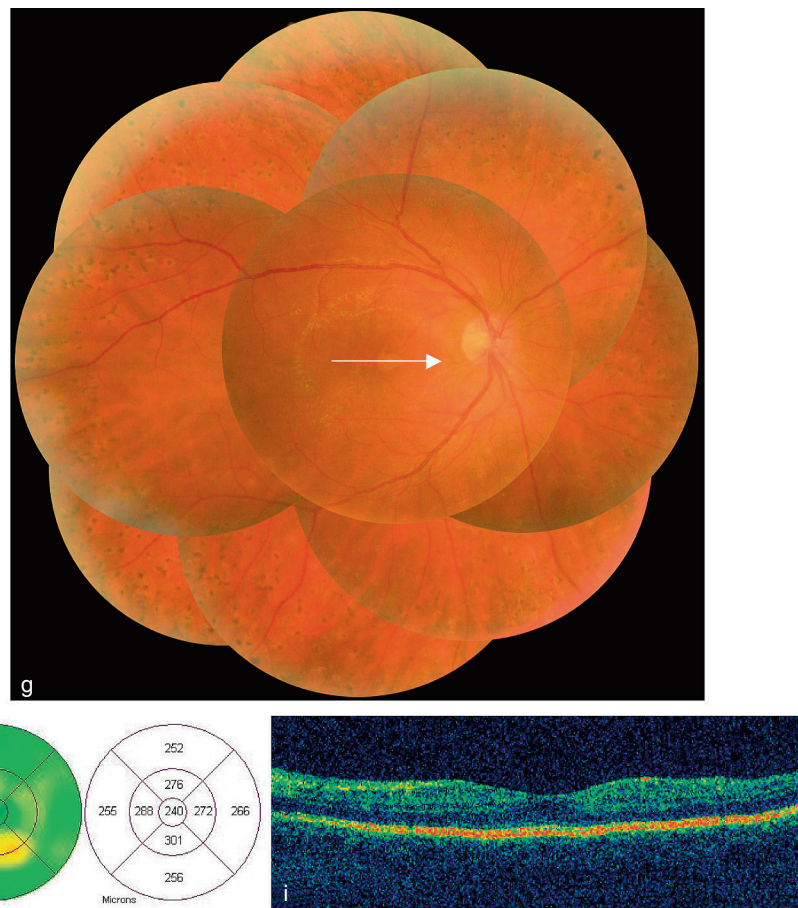
L'œdème maculaire diabétique tractionnel est une entité rare, et représente probablement moins de 5 % des œdèmes maculaires du diabétique [52].

Il s'agit d'un œdème maculaire diffus, survenant volontiers chez les patients diabétiques porteurs d'une rétinopathie diabétique proliférante, au décours de la photocoagulation panrétinienne. Le diagnostic repose sur l'examen biomicroscopique, devant un épaississement maculaire diffus, associé à une hyaloïde postérieure non décollée au pôle postérieur ; celle-ci apparaît épaissie, tendue et brillante à la surface du pôle postérieur (Fig. 3.61 et 6.12). Des kystes intrarétiniens

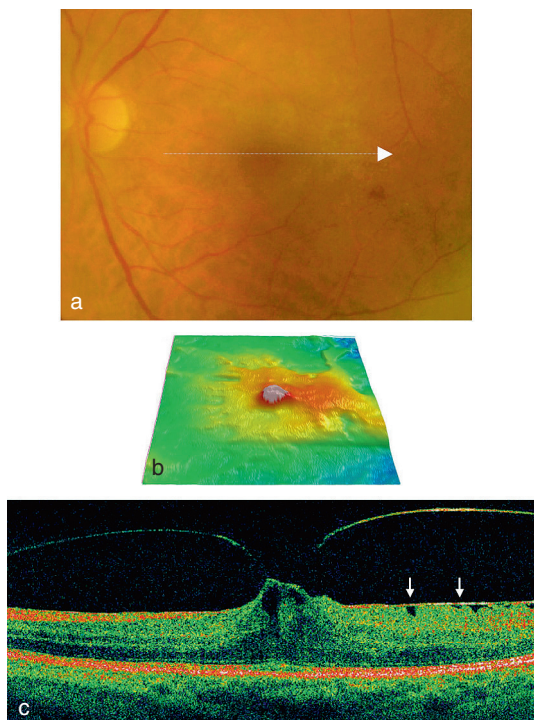


► **Fig. 6.11.** Patient diabétique de type 2, âgé de 60 ans, hypertendu traité.

Il présente une rétinopathie diabétique proliférante modérée avec des néovaisseaux prépapillaires (a, c, d), un volumineux œdème maculaire diffus cystoïde en angiographie (b) et un important épaississement maculaire (e et f). L'acuité visuelle est de 2/10 P6. Une PPR urgente est indiquée. Afin d'éviter l'aggravation de l'œdème maculaire par la PPR, compte tenu de la probable réponse médiocre de cet œdème au laser, une injection intravitréenne de triamcinolone est proposée d'emblée. Elle permet une régression immédiate de l'œdème maculaire (h et i), avec une amélioration de l'acuité visuelle à 6/10. La PPR peut être réalisée rapidement (g).



► Fig. 6.11. (Suite)



► Fig. 6.12. Œdème maculaire compliqué de traction vitréomaculaire.

Photographie couleur du fond d'œil (a). Aspect brillant de la hyaloïde postérieure prémaculaire (c). L'examen par OCT objective la traction vitréomaculaire, avec un décollement partiel de la hyaloïde postérieure, qui est épaissie et hyperréflexive, et reste attachée au sommet de la fovéa sur laquelle elle exerce une traction. Il existe également une membrane épimaculaire associée. L'aspect « pointu » de l'œdème maculaire sur la cartographie fait également évoquer cette traction (b).

maculaires sont souvent observables. Il n'y a aucun plissement rétinien, ni ectopie maculaire, ni tortuosité vasculaire évocateurs de traction tangentielle, tels qu'on les observe dans les membranes épimaculaires. L'angiographie objective une rupture de la barrière hématorétinienne étendue à l'ensemble du lit capillaire maculaire, témoignant du caractère diffus de l'œdème maculaire. Celui-ci peut prendre, mais de façon inconsistante, un aspect cystoïde.

L'examen par OCT permet d'affirmer le diagnostic de traction vitréomaculaire [53-55] (Fig. 3.61 et 6.12). La macula est très épaissie; il existe souvent une hyporéflexivité importante des couches externes de la rétine, témoignant d'un schisis rétinien. La hyaloïde postérieure est bien visible, épaissie, hyperréflexive. Elle est partiellement décollée du pôle postérieur, mais reste adhérente et tendue entre la papille et la partie temporale du pôle postérieur, et est adhérente à la fovéa, sur laquelle elle exerce une traction.

Plus largement, on peut parler d'œdème à composante tractionnelle devant tout œdème associé à une membrane épimaculaire, que le vitré soit décollé ou non (Fig. 6.13).

● Conduite à tenir

La vitrectomie, associée à un pelage de la hyaloïde postérieure et à un éventuel pelage de membrane épimaculaire associée, est indiquée dans ces formes rares d'œdème maculaire tractionnel [50, 51, 53, 55-57]. Elle sera également envisagée devant les œdèmes maculaires associés à une membrane épimaculaire.

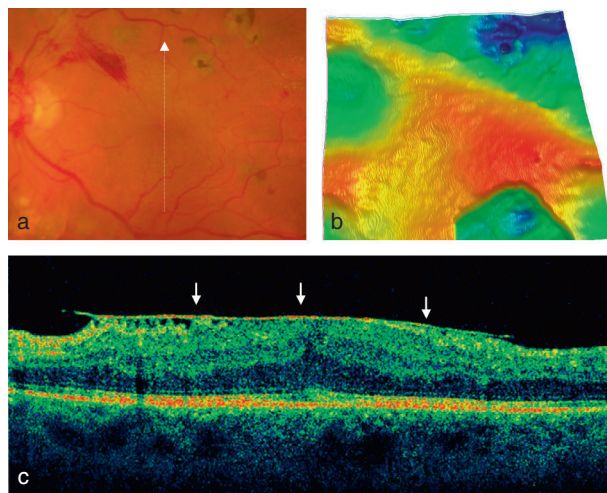


Fig. 6.13. Œdème maculaire associé à une membrane épimaculaire.

La membrane épimaculaire est visible au fond d'œil (a). L'OCT objective l'épaississement maculaire et la membrane épimaculaire exerçant une traction tangentielle à la surface de la macula (c). La cartographie montre un épaississement maculaire étendu (b). Il existe une indication à une vitrectomie.

Diabète mitochondrial

Épidémiologie

Le diabète par cytopathie mitochondriale est une entité clinique récemment décrite. Il est secondaire à des anomalies du génome mitochondrial. Le plus fréquent est le *Maternally Inherited Diabetes and Deafness* (MIDD) qui coségrègue avec une mutation ponctuelle A-G de la paire de bases 3243 de l'acide ribonucléique de transfert (ARNt)^{LEU} (UUR). Il associe un diabète de transmission maternelle, une surdité de perception progressive et une dystrophie maculaire rétinienne [58-63].

Aspect du fond d'œil

Une dystrophie maculaire bilatérale de type réticulé ou *pattern dystrophy* pour les Anglo-Saxons est fréquemment associée au MIDD [58, 64, 65] ; nous l'avons retrouvée dans 86 % des cas d'une série de 35 patients atteints de MIDD [65]. Elle est caractérisée par des dépôts sous-rétiniens disposés en réseau dans la région maculaire, associés à des altérations atrophiques de l'épithélium pigmentaire du pôle postérieur (Fig. 6.14, 6.15 et 6.16). L'acuité visuelle est normale dans la majorité des cas. L'électrorétinogramme est habituellement normal.

Évolution

Cette dystrophie maculaire est évolutive. Les premiers dépôts sous-rétiniens semblent apparaître entre 20 et 30 ans (Fig. 6.16), puis s'étendent progressivement en réseau. Au bout de nombreuses années d'évolution, des zones péri-maculaires d'atrophie de l'épithélium pigmentaire et de la choriocapillaire se développent (Fig. 6.17). Elles atteignent rarement le centre de la macula, entraînant alors une chute de l'acuité visuelle.

La rétinopathie diabétique semble moins fréquente que dans les diabètes classiques de type 1 ou 2. Cette moindre prévalence de la rétinopathie diabétique est liée en partie au meilleur équilibre glycémique et à l'absence d'hypertension artérielle généralement observés chez les diabétiques ayant un MIDD, mais la dystrophie rétinienne semble par elle-même constituer un facteur de protection contre la rétinopathie diabétique [66].

Conduite à tenir

Facile à dépister, l'association de cette dystrophie à un trouble de la glycorégulation doit conduire à une enquête familiale et à une étude de l'acide désoxyribonucléique (ADN) mitochondrial. En effet, il est probable que dans un proche avenir, des thérapeutiques spécifiques de ce diabète puissent être proposées [59, 66].

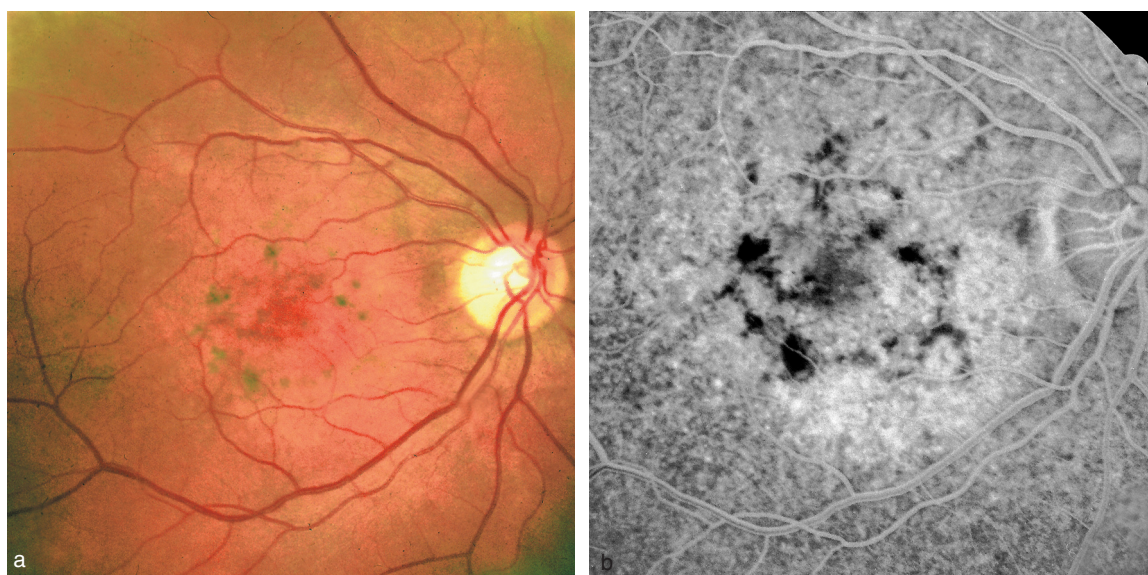
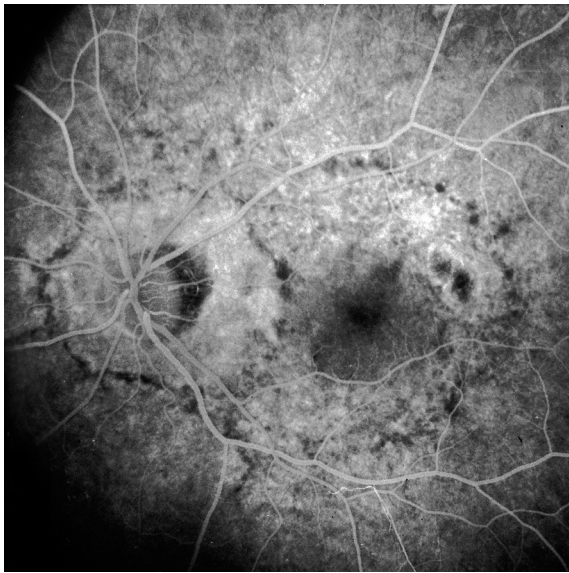
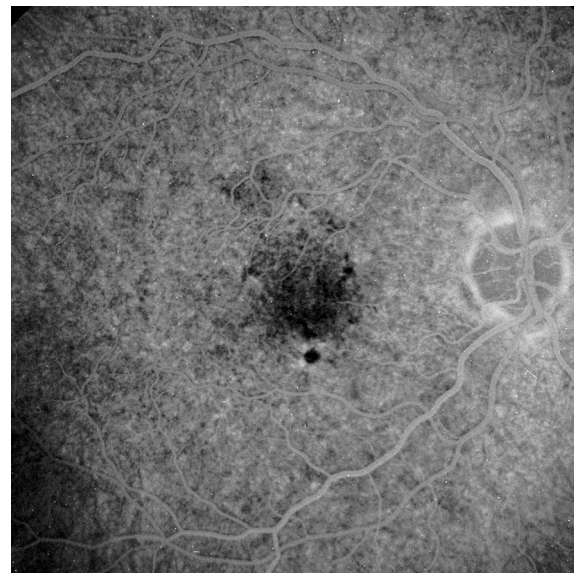


Fig. 6.14. « Pattern dystrophy » typique caractérisée par des dépôts sous-rétiniens en réseau péri-maculaire associés à des altérations atrophiques du pôle postérieur.

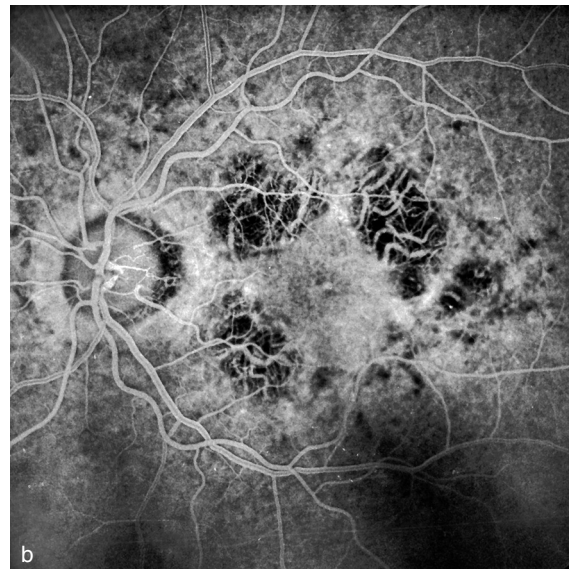
a. Photographie couleur.
b. Angiographie.



► **Fig. 6.15.** «Pattern dystrophy» typique. Les dépôts sous-rétiniens s'étendent jusqu'à la région péripapillaire. Il existe une zone d'atrophie chorioretinienne débutante en temporal supérieur de la macula.



► **Fig. 6.16.** «Pattern dystrophy» débutante.



► **Fig. 6.17.** «Pattern dystrophy» évoluée. Des zones d'atrophie de l'épithélium pigmentaire et de la choriocapillaire se sont développées dans la région péri maculaire.

Papillopathie diabétique

● Définition

Cedème papillaire du diabétique.

● Clinique

La papillopathie diabétique a initialement été décrite comme un œdème papillaire uni- ou bilatéral survenant chez les diabétiques jeunes de type 1, associé à une rétinopathie diabétique de sévérité variable [67, 68]. Cet œdème papillaire s'accompagnait le plus souvent de signes fonctionnels discrets et avait une évolution bénigne vers la guérison dans la plupart des cas sans séquelle fonctionnelle. Cette affection a ensuite été décrite également chez les diabétiques de type 2 avec une évolution parfois plus péjorative.

La papillopathie diabétique reste rare. Regillo et coll. ont repris en 1995 une série de 19 patients diabétiques qui avaient présenté une papillopathie diabétique entre 1986 et 1992 [69]. L'âge moyen de survenue était de 50 ans, les 2/3 des patients avaient un diabète de type 2. L'œdème papillaire était hyperhémique, associé à une dilatation des capillaires épi-papillaires (Fig. 6.18). L'œdème papillaire était bilatéral dans environ 35 % des cas.

Il était associé à un stade de rétinopathie diabétique variable. Dans la plupart des cas, cet œdème maculaire était associé à un élargissement de la tache aveugle au champ visuel.

L'évolution s'est faite vers la guérison dans la majorité des cas, seuls 4 patients ont eu une acuité visuelle finale inférieure à 4/10, le plus souvent liée à un œdème

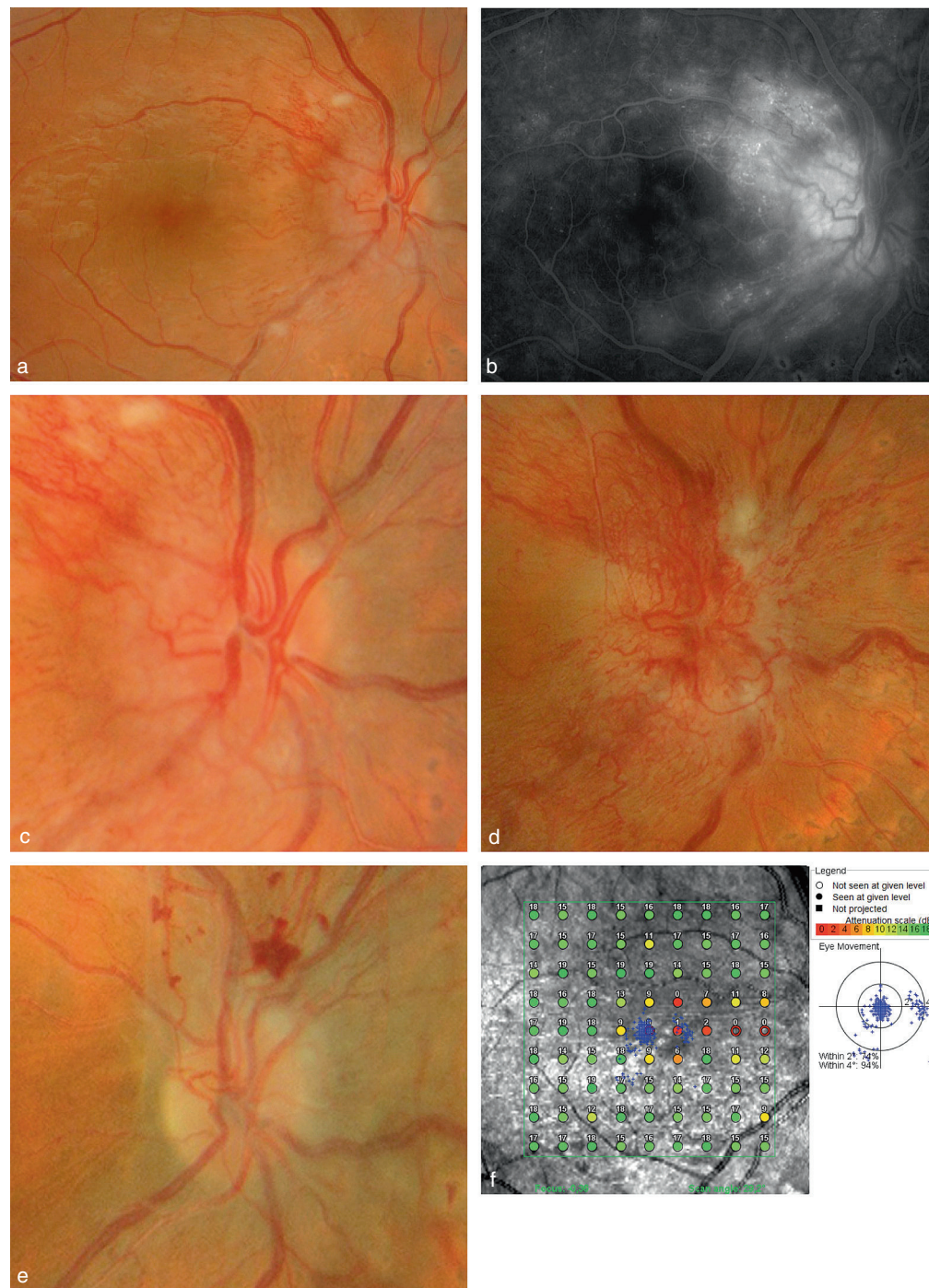


Fig. 6.18. Papillopathie diabétique. Jeune femme diabétique de type 1, âgée de 22 ans, dont le diabète est mal équilibré. Elle est traitée par PPR pour une rétinopathie diabétique floride. Un œdème papillaire volumineux et hyperhémique, associé à une dilatation des capillaires épipapillaires apparaît brutalement dans l'œil droit sans signe fonctionnel (a, b, c). Trois mois plus tard, des néovaisseaux prépapillaires sont apparus (d). Aucun traitement n'est entrepris mise à part la PPR. Six mois plus tard, il existe une atrophie optique (e), l'acuité visuelle a chuté à 0,4 P4. La micropérimétrie (OTI/OPKO) objective une hyposensibilité centrale et au niveau du faisceau inter-papillo-maculaire (f).

maculaire. Regillo et coll. ont observé que l'œil controlatéral, dans les cas d'œdème papillaire unilatéral, présentait souvent une petite papille. Ces caractéristiques cliniques chez les diabétiques de type 2 ont été confirmées par Bayraktar [70].

Pathogénie

La pathogénie de la papillopathie diabétique n'est pas élucidée. Néanmoins, Hayreh l'apparente à une neuropathie ischémique aiguë non artéritique, dont le diabète est un des facteurs de risque [71].

Références

Rétinopathie diabétique et grossesse

- [1] Chew EY, Mills JL, Metzger BE, Remaley NA, Jovanovic-Peterson L, Knopp RH, *et al.* Metabolic control and progression of retinopathy. The Diabetes in Early Pregnancy study (DIEP). *Diabetes Care* 1995; 18 : 631-637.
- [2] Klein BE, Moss SE, Klein R. Effect of pregnancy on progression of diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 1990; 13 : 34-40.
- [3] Moloney JB, Drury IM. The effect of pregnancy on the natural course of diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1982; 93 : 745-756.
- [4] Sunness JS. The pregnant woman's eye. *Surv Ophthalmol* 1988; 32 : 219-238.
- [5] Ben Mehidi A, Massin P, Paques M, Erginay A, Gaudric A. Grossesse et rétinopathie diabétique. *J Fr Ophthalmol* 1999; 22 : 602-610.

Rétinopathie diabétique floride

- [6] Bandello F, Lanzetta P, Secchi A *et al.* Florid diabetic retinopathy : clinical, genetic, metabolic evaluation of 21 patients. *Ann Ophthalmol Clin Ocul* 1990; 116 : 1285-1290.
- [7] Beaumont P, Hollows FC. Classification of diabetic retinopathy, with therapeutic implications. *Lancet* 1972; 1 : 419-424.
- [8] Kohner E, Hamilton AM, Joplin GF, Fraser TR. Florid diabetic retinopathy and its response to treatment by photocoagulation or pituitary ablation. *Diabetes* 1976; 25 : 104-110.
- [9] Polkinghorne PJ, Uliss AI, Hamilton AM. Macular oedema and retinal neovascularization in juvenile diabetics. *Int Ophthalmol* 1992; 16 : 133-137.
- [10] Favard C, Guyot-Argenton C, Assouline M, Marie-Lescure C, Pouliquen YJ. Full panretinal photocoagulation and early vitrectomy improve prognosis of florid diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 1996; 103 : 561-574.

Équilibration glycémique rapide

- [11] Chantelau E, Eggert H. Acceleration of diabetic retinopathy following improved glycaemic control : a report on 13 cases. Abstract. *Diabetologia* 1997, 40 (suppl 1) A501.
- [12] Grundwald JE, Riva CE, Martin DB, Quint AR, Epstein A. Effect of insulin induced decrease in blood glucose on the human retinal circulation. *Ophthalmology* 1987; 94 : 1614-1620.
- [13] Roysarkar TK, Gupta A, Dash RJ, Dogra MR. Effect of insulin therapy on progression of retinopathy in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Ophthalmol* 1993; 115 : 569-574.
- [14] Steno Study group. Effect of 6 months of strict metabolic control on eye and kidney function in insulin-dependent diabetics with background retinopathy. *Lancet* 1982; 1 : 121-124.
- [15] The Diabetes Control and Complications Trial research group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329 : 977-986.
- [16] The Diabetes Control and Complications Trial research group. Early worsening of diabetic retinopathy in the diabetes control and complications trial. *Arch Ophthalmol* 1998; 116 : 874-886.
- [17] The Kroc Collaborative Study group. Blood glucose control and the evolution of diabetic retinopathy and albuminuria. *N Engl J Med* 1984; 311 : 365-372.
- [18] Aiello LP, Cahill MT, Wong JS. Systemic considerations in the management of diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 2001; 32 : 760-776.
- [19] Chantelau E, Kohner EM. Why some cases of retinopathy worsen when diabetic control improves. *BMJ* 1997; 315 : 1105-1106.

Rétinopathie diabétique et hypertension artérielle

- [20] Hypertension in Diabetes Study group. HDS. I. Prevalence of hypertension in newly presenting type 2 diabetic patients and the association with risk factors for cardiovascular and diabetic complications. *J Hypertens* 1993; 11 : 309-317.
- [21] Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy : XIV. Ten-year incidence and progression of diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1994; 112 : 1217-1228.
- [22] Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy : XV. The long-term incidence of macular edema. *Ophthalmology* 1995; 102 : 7-16.
- [23] Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, Demets DL. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy : IV. Diabetic macular edema. *Ophthalmology* 1984; 91 : 1464-1474.
- [24] Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, Demets DL. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy : II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol* 1984; 102 : 520-526.
- [25] Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, Demets DL. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy : III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 years or more. *Arch Ophthalmol* 1984; 102 : 527-532.

- [26] Klein R, Moss SE, Klein BE, Davis MD, Demets DL. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy : XI. The incidence of macular edema. *Ophthalmology* 1989; 96 : 1501-1510.
- [27] UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes; UKPDS 38. *Br Med J* 1998; 317 : 703-318.
- [28] Bresnick GH. Diabetic maculopathy. A critical review highlighting diffuse macular edema. *Ophthalmology* 1983; 90 : 1301-1317.

Rétinopathie diabétique et chirurgie de la cataracte

- [29] Dowler JG, Hykin PG, Lightman SL, Hamilton AM. Visual acuity following extracapsular cataract extraction in diabetes : a meta-analysis. *Eye* 1995; 9 (Pt 3) : 313-317.
- [30] Dureau P, Massin P, Chaine G, Molcard C, Erginay A, Gaudric A. Extraction intracapsulaire et implantation de chambre postérieure chez les diabétiques. Étude prospective portant sur 198 yeux. *J Fr Ophthalmol* 1997; 20 : 117-123.
- [31] Pollack A, Dotan S, Oliver M. Course of diabetic retinopathy following cataract surgery. *Br J Ophthalmol* 1991; 75 : 2-8.
- [32] Pollack A, Dotan S, Oliver M. Progression of diabetic retinopathy after cataract extraction. *Br J Ophthalmol* 1991; 75 : 547-551.
- [33] Hong T, Mitchell P, de Loryn T, Rochtchina E, Cugati S, Wang JJ. Development and progression of diabetic retinopathy 12 months after phacoemulsification cataract surgery. *Ophthalmology* 2009 Aug; 116(8) : 1510-4.
- [34] Dowler JG, Sehmi KS, Hykin PG, Hamilton AM. The natural history of macular edema after cataract surgery in diabetes. *Ophthalmology* 1999; 106 : 663-668.
- [35] Hykin PG, Gregson RM, Stevens JD, Hamilton PA. Extracapsular cataract extraction in proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 1993; 100 : 394-399.
- [36] Menchini U, Bandello F, Brancato R, Camesasca FI, Galdini M. Cystoid macular oedema after extracapsular cataract extraction and intraocular lens implantation in diabetic patients without retinopathy. *Br J Ophthalmol* 1993; 77 : 208-211.
- [37] Pollack A, Leiba H, Bukelman A, Oliver M. Cystoid macular oedema following cataract extraction in patients with diabetes. *Br J Ophthalmol* 1992; 76 : 221-224.

Photocoagulation panrétinienne et œdème maculaire

- [38] Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9. *Ophthalmology* 1991; 98 : 766-785.
- [39] Ferris FL, Podgor MJ, Davis MD, the Diabetic Retinopathy Study research group. Macular edema in diabetic retinopathy study patients. Diabetic Retinopathy Study report number 12. *Ophthalmology* 1987; 94 : 754-760.
- [40] McDonald HR, Schatz H. Macular edema following panretinal photocoagulation. *Retina* 1985; 5 : 5-10.
- [41] Wade EC, Blankenship GW. The effect of short versus long exposure times of argon laser panretinal photocoagulation on proliferative diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1990; 228 : 226-231.
- [42] Shimura M, Yasuda K, Nakazawa T, Kano T, Ohta S, Tamai M. Quantifying alterations of macular thickness before and after panretinal photocoagulation in patients with severe diabetic retinopathy and good vision. *Ophthalmology* 2003 Dec; 110(12) : 2386-94.
- [43] Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Brucker AJ, Qin H, Antoszyk AN, Beck RW, Bressler NM, Browning DJ, Elman MJ, Glassman AR, Gross JG, Kollman C, Wells JA 3rd. Observational study of the development of diabetic macular edema following panretinal (scatter) photocoagulation given in 1 or 4 sittings. *Arch Ophthalmol* 2009; 127(2) : 132-40.
- [44] Gaucher D, Fortunato P, Lecleire-Collet A, Bourcier T, Speeg-Schatz C, Tadayoni R, Massin P. Spontaneous resolution of diabetic macular edema after panretinal photocoagulation in florid proliferative diabetic retinopathy. *Retina* 2009; 29 : 1282-1288.
- [45] Cho WB, Oh SB, Moon JW, Kim HC. Panretinal photocoagulation combined with intravitreal bevacizumab in high-risk proliferative diabetic retinopathy. *Retina* 2009; 29(4) : 516-22.
- [46] Maia OO Jr, Takahashi BS, Costa RA, Scott IU, Takahashi WY. Combined laser and intravitreal triamcinolone for proliferative diabetic retinopathy and macular edema : one-year results of a randomized clinical trial. *Am J Ophthalmol* 2009 Feb; 147(2) : 291-297.e2. Epub 2008 Oct 17.
- [47] Unoki N, Nishijima K, Kita M, Suzuma K, Watanabe D, Oh H, Kimura T, Sakamoto A, Yoshimura N. Randomised controlled trial of posterior sub-Tenon triamcinolone as adjunct to panretinal photocoagulation for treatment of diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol*. 2009 Jun; 93(6) : 765-70.

Œdème maculaire tractionnel

- [48] Nasrallah FP, Jalkh AE, Van Coppenhole F *et al.* The role of the vitreous in diabetic macular edema. *Ophthalmology* 1998; 95 : 1335-1339.

- [49] Hikishi T, Fujo N, Akiba Y, Takayashi M, Yoshida A. Association between the short- term natural history of diabetic macular edema and the vitreomacular relationship in type II diabetes mellitus. *Ophthalmology*, 1997; 104 : 473-478.
- [50] Lewis H, Abrams GH, Blumenkranz MS, Campo RV. Vitrectomy for diabetic macular edema. Traction and edema associated with posterior hyaloidal traction. *Ophthalmology* 1992; 99 : 753-759.
- [51] Van Effenterre G, Guyot-Argenton CL, Guiberteau B, Hany I, Lacotte H. Œdèmes maculaires induits par la contraction de la hyaloïde postérieure. *J Fr Ophthalmol* 1993; 16 : 602-610.
- [52] Thomas D, Bunce C, Moorman C, Laidlaw AH. Frequency and associations of a taut thickened posterior hyaloid, partial vitreomacular separation, and subretinal fluid in patients with diabetic macular edema. *Retina* 2005; 25 : 883-888.
- [53] Massin P, Duguid G, Erginay A, Haouchine B, Gaudric A. Optical Coherence Tomography for evaluation of the effects of vitrectomy on diffuse diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2003; 135 : 169-177.
- [54] Riemann, Kaiser PK, Sears JE, Lewis H. Optical coherence tomography evaluation of macular edema due to posterior hyaloidal traction. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999; 40 (suppl) : S126.
- [55] Tachi N, Ogino N. Vitrectomy for diffuse macular edema in cases of diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1996; 122 : 258-260.
- [56] Harbour JW, Smiddy WE, Flynn HW, Rubsamen PE. Vitrectomy for diabetic macular edema associated with a thickened and taut posterior hyaloid membrane. *Am J Ophthalmol* 1996; 121 : 405-413.
- [57] Pendergast SD. Vitrectomy for diabetic macular edema associated with a taut premacular posterior hyaloid. *Curr Opin Ophthalmol* 1998; 9 : 71-75.
- Diabète mitochondrial**
- [58] Guillausseau PJ, Massin P, Dubois-LaFargue D, Timsit J, Virally M, Gin H, Bertin E, Blicke JF, Bouhanick B, Cahen J, Caillat-Zucman S, Charpentier G, Chedin P, Derrien C, Ducluzeau PH, Grimaldi A, Guerci B, Kaloustian E, Murat A, Olivier F, Paques M, Paquis-Flucklinger V, Porokhov B, Samuel-Lajeunesse J, Vialettes B. Maternally inherited diabetes and deafness : a multicenter study. *Ann Intern Med* 2001 May 1; 134(9 Pt 1) : 721-8.
- [59] Reardon W, Ross RJ, Sweeney MG, Luxon LM, Pembrey ME, Harding AE, et al. Diabetes mellitus associated with a pathogenic point mutation in mitochondrial DNA. *Lancet* 1992; 340 : 1376-1379.
- [60] Silvestre-Aillaud P, BenDahan D, Paquis-Flucklinger V, Pouget J, Pelissier JF, Desnuelle C, et al. Could coenzyme Q10 and L-carnitine be a treatment for diabetes secondary to 3243 mutation of mt DNA? *Diabetologia* 1995; 38 : 1485-1486.
- [61] Suzuki S, Hinokio Y, Ohtomo M, Hirai M, Hirai A, Chiba M, et al. The effects of coenzyme Q10 treatment on maternally inherited diabetes mellitus and deafness, and mitochondrial DNA 3243 (A to G) mutation. *Diabetologia* 1998; 41 : 584-588.
- [62] Van Den Ouweland JM, Lemkes HH, Ruitenbeek W, Sandkuijl LA, de Vijlder MF, Struyvenberg PA, et al. Mutation in mitochondrial tRNA Leu (UUR) gene in a large pedigree with maternally transmitted type II diabetes mellitus and deafness. *Nat Genet* 1992; 1 : 368-371.
- [63] Vialettes B, Paquis-Fluckinger V, Silvestre-Aillaud P, BenDahan D, Pelissier JF, Etchary-Bouyx F, et al. Extrapancratic manifestations in diabetes secondary to mitochondrial DNA point mutation within the tRNA Leu (UUR) gene. *Diabetes Care* 1995; 18 : 1023-1028.
- [64] Massin P, Guillausseau PJ, Vialettes B, Paquis V, Orsini F, Grimaldi AD, et al. Macular pattern dystrophy associated with a mutation of mitochondrial DNA. *Am J Ophthalmol* 1995; 120 : 247-248.
- [65] Massin P, Virally Monod M, Vialettes B et al. Prevalence of macular pattern dystrophy in maternally inherited diabetes and deafness. *Ophthalmology* 1999; 106 : 1821-1827.
- [66] Massin P, Dubois-LaFargue D, Meas T, Laloi-Michelin M, Gin H, Bauduceau B, Bellanné-Chantelot C, Bertin E, Blicke JF, Bouhanick B, Cahen-Varsaux J, Casanova S, Charpentier G, Chedin P, Dupuy O, Grimaldi A, Guerci B, Kaloustian E, Lecleire-Collet A, Lorenzini F, Murat A, Narbonne H, Olivier F, Paquis-Flucklinger V, Virally M, Vincenot M, Vialettes B, Timsit J, Guillausseau PJ; GEDIAM (Mitochondrial Diabetes French Study Group). Retinal and renal complications in patients with a mutation of mitochondrial DNA at position 3,243 (maternally inherited diabetes and deafness). A case-control study. *Diabetologia* 2008 Sep; 51(9) : 1664-70.
- Papillopathie diabétique**
- [67] Appen RE, Chandra SR, Klein R, Myers FL. Diabetic papillopathy. *Am J Ophthalmol* 1980 Aug; 90(2) : 203-9.
- [68] Lubow M, Makley TA Jr. Pseudopapilledema of juvenile diabetes mellitus. *Arch Ophthalmol* 1971; 85 : 417-422.
- [69] Regillo CD, Brown GC, Savino PJ, Byrnes GA, Benson WE, Tasman WS, Sergott RC. Diabetic papillopathy. Patient characteristics and fundus findings. *Arch Ophthalmol* 1995 Jul; 113(7) : 889-95.
- [70] Bayraktar Z, Alacali N, Bayraktar S. Diabetic papillopathy in type II diabetic patients. *Retina* 2002 Dec; 22(6) : 752-8.
- [71] Hayreh SS. Diabetic papillopathy and nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Surv Ophthalmol* 2002; 47 : 600-602.

Chapitre 7

Traitement de la rétinopathie diabétique

Traitement médical

Traitement de la rétinopathie diabétique proliférante

Traitement de l'œdème maculaire

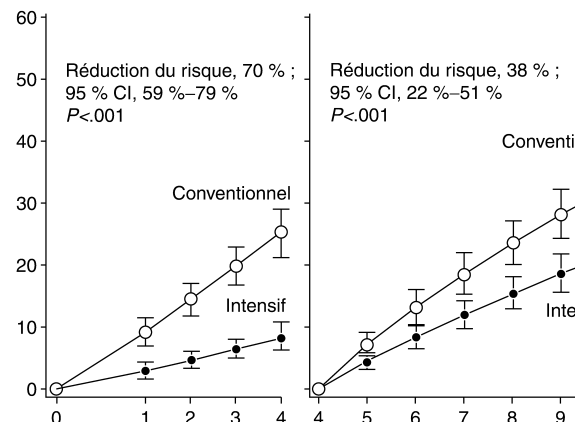
Traitement médical

● Contrôle glycémique

Le traitement médical de la rétinopathie diabétique est essentiellement celui du diabète. En effet l'utilité d'un bon contrôle glycémique sur l'incidence et la progression de la rétinopathie diabétique a été suggéré par de nombreuses études, et deux études d'intervention ont définitivement démontré l'effet bénéfique d'un bon contrôle glycémique sur la progression de la rétinopathie diabétique, chez les diabétiques de type 1 comme chez les diabétiques de type 2 [1, 2]. Dans le Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) [1], 1441 diabétiques de type 1 sans rétinopathie diabétique (groupe de prévention primaire) ou ayant une rétinopathie diabétique non proliférante minime ou modérée (groupe de prévention secondaire) ont été randomisés et traités, soit par un traitement conventionnel, soit par un traitement intensif [1]. Le traitement conventionnel consistait en une à deux injections d'insuline par jour, avec un auto-contrôle glycémique par jour, et une mesure de l'HbA_{1c} tous les 3 mois. Le traitement intensif consistait à obtenir une glycémie normale (HbA_{1c} mensuelle < 6,5 %), par au moins trois injections d'insuline par jour ou la mise sous pompe à insuline, au moins quatre autocontrôles glycémiques par jour, des visites médicales mensuelles et un contact téléphonique au moins hebdomadaire avec le centre médical. Le suivi moyen de l'étude a été de 6,5 ans. L'HbA_{1c} moyenne du groupe soumis au traitement optimal était de 7,2 %, celle du groupe soumis au traitement conventionnel de 9,4 %. Le traitement intensif a permis une réduction de 27 % du risque d'apparition d'une rétinopathie diabétique et une réduction de 75 % du risque de sa progression. Dans le groupe de prévention secondaire, le risque de progression de la rétinopathie diabétique a été diminué de 54 %.

Cet effet bénéfique se maintient dans le temps, même si l'équilibre glycémique devient ultérieurement plus médiocre. En effet, l'étude EDIC (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications) a montré que cet effet bénéfique se maintenait au moins 4 ans après la fin du DCCT, malgré un contrôle glycémique moins strict dans le groupe interventionnel, avec une réduction du risque de progression de la rétinopathie diabétique de 70 % par rapport au groupe contrôle initial du DCCT [1, 3]. La persistance de cet effet bénéfique a été qualifiée de « mémoire glycémique ». Récemment, le suivi 10 ans après la fin du DCCT, montrait la persistance de cette « mémoire glycémique » avec une réduction du risque de progression de la rétinopathie diabétique de 53 à 56 % dans le groupe initialement bien contrôlé, malgré une HbA_{1c} similaire dans les 2 groupes pendant les 10 ans qui ont suivi la fin du DCCT [4]. L'effet bénéfique d'une glycémie initialement bien contrôlée se maintient donc, mais semble s'émousser avec le temps (Fig. 7.1).

Chez les diabétiques de type 2, l'UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) a montré des résultats comparables [2]. Dans cette étude, 3867 diabétiques de type 2 dont le diabète avait été découvert récemment ont été randomisés en deux groupes : le premier groupe (traitement intensif) était traité par hypoglycémiant oraux ou insuline (objectif glycémique : glycémie à jeun ≤ 6 mmol/L); le deuxième groupe (traitement



► **Fig. 7.1.** Risque de progression de la rétinopathie diabétique dans les groupes initialement traités intensivement et de façon conventionnelle, 4 et 10 ans après la fin du DCCT [4].

conventionnel) était traité par régime seul (un traitement était néanmoins institué si la glycémie à jeun était supérieure à 15 mmol/L). Les résultats de cette étude ont montré, après un suivi médian de 10 ans, et une réduction moyenne de 0,9 % du taux d'HbA_{1c}, une réduction de 25 % des complications microvasculaires et notamment une réduction de la progression de la rétinopathie diabétique de 21 %. Dix ans plus tard, malgré un contrôle glycémique plus médiocre, cet effet bénéfique se maintenait chez les patients dont le diabète avait été initialement bien contrôlé avec une réduction du risque de complications microvasculaires de 24 % [5].

Enfin, les deux études DCCT et UKPDS ont montré que la baisse de la glycémie est bénéfique quelle que soit son intensité, et qu'il n'existe pas de seuil en dessous duquel une réduction des complications microvasculaires ne serait pas observée.

● Contrôle de la pression artérielle

L'hypertension artérielle est très fréquente chez les diabétiques de type 2 : 40 % d'entre eux sont hypertendus à l'âge de 45 ans et 60 % après 75 ans [6]. L'UKPDS a montré l'effet bénéfique de la baisse de la pression artérielle sur la progression de la rétinopathie diabétique [7] : 1148 patients hypertendus, âgés en moyenne de 56 ± 8,1 ans, avec une pression artérielle moyenne à l'inclusion de 160-95 mmHg ont été randomisés en deux groupes. Un premier groupe, ou « contrôle optimal », était traité par aténolol ou captopril, avec pour but d'atteindre une pression artérielle inférieure à 150-85 mmHg. Le second groupe, ou « contrôle sous-optimal », avait pour objectif une pression artérielle inférieure à 180-105 mmHg. Après un suivi moyen de 7,5 ans, une différence de 10 mmHg de la pression artérielle systolique (PAS) et de 5 mmHg de la pression artérielle diastolique a réduit de 37 % l'incidence des complications microvasculaires, de 34 % la progression de la rétinopathie diabétique, et de 47 % la baisse visuelle à 9 ans [7]. Cette réduction de la baisse visuelle semble avoir été principalement obtenue grâce à la réduction de l'incidence de l'œdème maculaire. Il ne semble pas exister de « mémoire pressionnelle », puisque 10 ans plus tard, alors que le contrôle pressionnel était plus médiocre

dans le groupe traité initialement de façon intensive, la réduction du risque de complications microvasculaires observée à la fin de l'UKPDS, n'existait plus [8]. Enfin, dans l'étude de l'UKPDS, il n'a pas été mis en évidence de différence de résultats en fonction du type d'anti-hypertenseurs utilisés.

L'effet bénéfique d'un bon contrôle pressionnel sur la pression artérielle a été confirmé par d'autres études. Ainsi, dans l'Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes (ABCD trial), le contrôle strict de la pression artérielle chez des diabétiques de type 2 normotendus a réduit la progression de la rétinopathie diabétique à 5 ans par rapport à un contrôle plus modeste [9]. Enfin, le contrôle associé de la glycémie et de la pression artérielle a un effet additif sur le risque microvasculaire, avec une réduction de ce risque de 21 % par diminution de 1 % de l'HbA_{1c} et de 11 % par réduction de 10 mmHg de la PAS [10].

En revanche, les résultats de l'étude ADVANCE, comparant l'effet d'un traitement combiné par un inhibiteur du système rénine-angiotensine et d'un diurétique à un placebo, quel que soit le chiffre de tension artérielle initial, semblent décevants, puisque aucun effet n'a été observé sur la rétinopathie [11]. Mais les critères d'évaluation de la rétinopathie choisis (nécessité de laser, cécité) n'étaient probablement pas assez sensibles, et il faut attendre, pour conclure définitivement, les résultats de l'étude AdRem sur un échantillon de patients chez lesquels la progression de la rétinopathie diabétique a été évaluée par des photographies du fond d'œil.

● Contrôle lipidique

L'étude FIELD (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes) évaluant l'effet du fénofibrate sur les complications macro- et microvasculaires du diabète, a montré une réduction de 30 % du recours au traitement par laser dans le groupe traité par fénofibrate [12]. Dans le sous-groupe de 1012 patients ayant bénéficié de photographies du fond d'œil, le traitement par fénofibrate n'a pas eu d'effet sur l'incidence ou la progression de la rétinopathie diabétique. Néanmoins, une moindre progression de la rétinopathie diabétique a été observée chez les patients ayant initialement une rétinopathie diabétique, mais le nombre d'événements a été faible (14 dans le groupe traité contre 3 dans le groupe non traité). Ces résultats méritent d'être confirmés par d'autres études. Enfin, aucun effet des statines sur la rétinopathie diabétique n'a à ce jour été démontré [13].

Le rôle de ces différents facteurs médicaux dans les préventions primaire et secondaire de la rétinopathie diabétique a été confirmé par l'étude STENO [14]. Dans cette étude randomisée, un groupe de patients diabétiques de type 2 a été traité par une approche multifactorielle intensive, mise en œuvre par une équipe multidisciplinaire, visant à obtenir un équilibre glycémique et tensionnel optimal, un bilan lipidique normal, l'arrêt du tabac, et un exercice physique quotidien. Le groupe contrôle était traité de façon conventionnelle, suivi par le médecin généraliste. Cette approche multifactorielle a permis de réduire de façon très significative le taux de complications microvasculaires, et a notamment réduit de 58 % la progression de la rétinopathie diabétique sur une période de 8 ans.

Objectifs thérapeutiques chez le diabétique selon les recommandations de l'AFSSAPS (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé), 2006 [15]

Hémoglobine glyquée < 6,5 % (normale < 6 %).

Pression artérielle < 130 mmHg/80 mmHg.

LDL-cholestérol < 1 g/l.

● Autres traitements médicamenteux

L'effet de plusieurs traitements médicamenteux sur les stades initiaux de la rétinopathie diabétique a été évalué. Il n'a pas été démontré d'effet bénéfique des inhibiteurs de l'aldose réductase tels que le sorbinil sur la progression de la rétinopathie diabétique [16].

Deux études ont montré l'effet bénéfique des antiagrégants plaquettaires (ticlopidine et aspirine à 1 g/j) pour ralentir l'augmentation du nombre des microanévrismes, l'effet de la ticlopidine n'étant observé que chez les diabétiques insulino-dépendants [17, 18]. Mais l'effet observé n'a pas été considéré comme suffisamment cliniquement significatif pour que ces traitements soient recommandés pour la rétinopathie diabétique. L'ETDRS n'a pas démontré d'effet bénéfique de l'aspirine (à 650 mg/j) sur l'évolution de la rétinopathie diabétique évoluée; cependant, il n'existe pas d'effet délétère de l'aspirine, notamment pas de risque majoré d'hémorragie en cas de rétinopathie diabétique proliférante [19].

Deux autres classes médicamenteuses sont en cours d'évaluation en prévention primaire et secondaire de la rétinopathie diabétique : les inhibiteurs de l'isoforme β de la protéine kinase C, et les inhibiteurs du système rénine-angiotensine.

Inhibiteurs de l'isoforme β de la protéine kinase C (ruboxistaurine)

La ruboxistaurine (RBX), inhibiteur spécifique de la PKC- β a maintenant été évaluée dans plusieurs études, et peu d'effets secondaires ont été observés. Elle est administrée par oral, à raison d'une prise par jour. Les résultats de trois essais de phase 3 ont été publiés. Le premier, l'étude PKC-Diabetic Retinopathy Study (PKC-DRS) a évalué les effets de 3 doses différentes de RBX versus placebo sur la progression de la rétinopathie diabétique, alors que l'étude PKC-Diabetic Macular Edema (PKC-DME) évaluait l'effet des mêmes doses de RBX versus placebo sur la progression de l'œdème maculaire [20, 21]. Aucune de ces études n'a démontré d'effet significatif sur le critère principal d'évaluation. Cependant, dans la PKC-DRS, une moindre baisse visuelle a été observée avec la RBX, dans le groupe traité par 32 mg/jour comparée au placebo, du fait probablement d'un effet sur l'œdème maculaire. Ces résultats ont été confirmés par l'étude PKC-DRS 2, dans laquelle le risque de baisse visuelle modérée a été réduit de 40 % après 3 ans de traitement [22]. Et, dans cette étude, comme dans l'étude PKC-DME, une sous-analyse a montré une moindre progression de l'œdème maculaire vers le centre de la macula et un moindre recours au laser, ainsi qu'une relative protection contre la perte visuelle chez les patients présentant un œdème maculaire chronique [23]. D'autres études de phase III sur l'œdème maculaire diabétique sont en cours.

Inhibiteurs du système rénine angiotensine (SRA)

L'inhibition du SRA pourrait avoir un rôle protecteur contre la rétinopathie diabétique, au-delà de la baisse de la pression artérielle. L'étude EURODIAB Controlled Trial of Lisinopril in insulin-dependent Diabetes Mellitus (EUCLID) avait montré une réduction de la progression de la rétinopathie diabétique de 50 % chez des diabétiques de type 1, ainsi qu'une réduction de 80 % de l'évolution vers une rétinopathie diabétique proliférante par un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, le lisinopril, après 2 ans de suivi [24]. Mais les patients traités par lisinopril ayant eu un meilleur équilibre glycémique, et surtout une pression artérielle significativement plus basse que le groupe contrôle, il n'était pas possible d'attribuer cet effet bénéfique à une inhibition spécifique du SRA (système rénine angiotensine). Plus récemment, les études DIRECT (Diabetic Retinopathy Candesartan Trials) ont montré que le candesartan à la dose de 32 mg par jour entraînait une réduction de l'incidence de la rétinopathie diabétique de 18 % à 5 ans, à la limite de la significativité, chez les diabétiques de type 1 normotendus et une régression significative de la rétinopathie diabétique débutante chez les diabétiques de type 2, mais pas d'effet sur la progression de la rétinopathie diabétique [25, 26]. Dans une analyse *post-hoc*, pour un critère d'incidence de la rétinopathie diabétique défini par le franchissement de trois stades (au lieu de deux selon le critère primaire) de l'échelle de l'ETDRS, on a pu observer une diminution de l'incidence de la rétinopathie diabétique significativement plus importante (- 35 %, $p = 0,003$) chez les diabétiques de type 1 en faveur du groupe candesartan. Enfin, dans l'étude RASS (Renin-Angiotensin System Study), les traitements par enalapril et losartan ont réduit de respectivement 65 % et 70 % la progression de la rétinopathie diabétique, indépendamment de la pression artérielle, alors qu'ils n'ont pas eu d'effet préventif sur la néphropathie diabétique [27]. Cette discordance avec l'étude DIRECT est peut-être liée à la sévérité moindre de la rétinopathie diabétique chez les patients inclus dans RASS, mais ces deux études suggèrent néanmoins qu'un inhibiteur du SRA pourrait avoir sa place dans la prévention primaire voire secondaire des stades précoces de rétinopathie diabétique.

DCCT : la baisse de 2 % du taux d'HbA_{1c} pendant 6,5 ans chez les diabétiques de type 1 réduit :

- de 27 % l'incidence de la rétinopathie diabétique, et de 75 % (prévention primaire) et 54 % (prévention secondaire) la progression de la rétinopathie diabétique;
- de 70 % la progression de la rétinopathie diabétique à 10 ans;
- de 55 % la progression de la rétinopathie diabétique à 16 ans.

UKPDS : la baisse de 1 % du taux d'HbA_{1c} pendant 10 ans chez les diabétiques de type 2 réduit de 21 % la progression de la rétinopathie diabétique.

UKPDS : la baisse de 10 mmHg de la pression artérielle systolique et de 5 mmHg de la pression artérielle diastolique chez les diabétiques de type 2 réduit :

- de 34 % la progression de la rétinopathie diabétique;
- de 47 % la baisse visuelle à 9 ans.

Traitement de la rétinopathie diabétique proliférante

● Photocoagulation panrétinienne

Introduction

La photocoagulation panrétinienne est le traitement courant de la rétinopathie diabétique proliférante. Elle consiste à appliquer des impacts de laser sur l'ensemble de la rétine comprise entre l'arc des vaisseaux temporaux et l'équateur.

Résultats

L'efficacité de la photocoagulation panrétinienne a été démontrée par plusieurs études prospectives [28-30] : elle réduit de plus de 50 % le risque de cécité chez les patients présentant une rétinopathie diabétique proliférante et permet la régression de la néovascularisation prérétinienne et/ou prépapillaire dans 70 à 90 % des cas.

La principale de ces études randomisées est la DRS, menée de 1972 à 1979 [31, 32]. Elle avait pour but d'évaluer l'efficacité de la photocoagulation panrétinienne à l'argon ou au xénon pour traiter la rétinopathie diabétique proliférante.

Ont été inclus 1758 patients ayant une rétinopathie diabétique proliférante dans au moins un œil ou une rétinopathie diabétique non proliférante sévère dans les deux yeux, et une acuité visuelle supérieure ou égale à 2/10. La photocoagulation panrétinienne par laser à l'argon consistait en 800 à 1600 impacts de 500 µm de 0,1 seconde de temps d'exposition, et était réalisée dans la plupart des cas en une seule séance. Après randomisation, un des deux yeux était traité par laser, l'autre était suivi sans traitement. Devant les résultats favorables obtenus grâce à la photocoagulation panrétinienne, le protocole de traitement a été modifié en 1976, et tous les yeux initialement non traités l'ont été, de préférence par laser à l'argon.

L'étude a montré que le traitement par laser permettait de réduire de 50 % le risque de baisse visuelle sévère des yeux présentant une rétinopathie diabétique proliférante associée à des « facteurs de haut risque ». Ainsi, à 2 ans, 11 % des yeux à « haut risque » traités contre 26 % des yeux à « haut risque » non traités présentaient une baisse visuelle sévère (acuité visuelle inférieure à 5/200); à 4 ans, les pourcentages de baisse visuelle sévère étaient respectivement de 20 % contre 44 %.

Les « facteurs à haut risque de baisse visuelle » ont été définis comme suit par la DRS [32] :

- néovaisseaux prépapillaires dont la taille est supérieure ou égale à 1/4-1/3 de la surface papillaire;
- et/ou néovaisseaux prépapillaires associés à une hémorragie intravitréenne ou prérétinienne, quelle que soit la taille des néovaisseaux;
- et/ou néovaisseaux prérétiniens de taille supérieure à 1/2 surface papillaire et associés à une hémorragie intravitréenne ou prérétinienne.

Pour les yeux présentant une rétinopathie diabétique proliférante sans «facteur de haut risque», ou une rétinopathie diabétique non proliférante sévère, le bénéfice lié au traitement était moins net (Tab. 7.1).

Les conclusions de la DRS étaient les suivantes :

- il existe une indication formelle et urgente de traitement par photocoagulation panrétinienne en cas de rétinopathie diabétique proliférante compliquée de «facteurs de haut risque» ;
- pour les rétinopathies diabétiques proliférantes sans «facteur de haut risque» et pour les rétinopathies diabétiques non proliférantes sévères, les résultats de la DRS n'ont pas prouvé qu'il existait un bénéfice visuel à traiter avant l'apparition de «facteurs de haut risque».

Une deuxième étude prospective, l'Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS), a été menée dans les années 1980 aux États-Unis. Elle avait pour but de rechercher s'il existait un intérêt en termes d'acuité visuelle à réaliser une photocoagulation panrétinienne précoce, c'est-à-dire avant l'apparition d'une rétinopathie diabétique proliférante compliquée de «facteurs de haut risque» [28]. Environ 3500 patients ayant une rétinopathie diabétique bilatérale non proliférante, associée ou non à un œdème maculaire minime à sévère ou proliférante débutante ont été inclus dans cette étude. Un œil de chaque patient a été randomisé pour une des quatre stratégies thérapeutiques combinant une photocoagulation panrétinienne immédiate (plus ou moins dense) et un traitement focal immédiat de l'œdème maculaire ou une photocoagulation panrétinienne différée jusqu'à l'apparition de «facteurs de haut risque».

Les résultats ont été les suivants :

- quelle qu'était la sévérité initiale de la rétinopathie diabétique, la photocoagulation panrétinienne précoce a réduit le risque d'évolution vers une rétinopathie diabétique proliférante à «haut risque» ;
- le risque de baisse sévère de la vision était faible pour tous les groupes, y compris pour les yeux non traités (Tab. 7.2). En effet, en l'absence de traitement immédiat, le risque de baisse sévère de la vision à 5 ans pour les yeux ayant une rétinopathie diabétique non proliférante sévère ou proliférante débutante et un œdème maculaire n'était que de 6,5 %. La photocoagulation précoce permettait de réduire ce risque à 3,8 et 4,7 % selon la stratégie utilisée, mais la différence n'était pas statistiquement significative ;

Tableau 7.1
Résultats visuels de la DRS [30, 31]

Type de RD	Durée de suivi (ans)	Patients non traités BAV sévère	PPR BAV sévère
RD non proliférante	2 4	3 % 13 %	3 % 4 %
Proliférante débutante	2 4	7 % 21 %	3 % 7 %
RDP + facteurs de haut risque	2 4	26 % 44 %	11 % 20 %

RD : rétinopathie diabétique ; RDP : rétinopathie diabétique proliférante ; BAV : baisse visuelle ; PPR : photocoagulation panrétinienne.

Tableau 7.2
Résultats visuels de l'ETDRS [29]

	PPR précoce		PPR différée
	Traitement focal	Pas de traitement focal	
Pas d'OM BAV modérée à 5 ans BAV sévère à 5 ans		14,4 % 2,7 %	17,6 % 2,2 %
RDNP minime ou modérée + OM BAV modérée à 5 ans BAV sévère à 5 ans	21 % 1,6 %	21 % 1,1 %	30,2 % 2,9 %
RDNP sévère ou RDP minime + OM BAV modérée à 5 ans BAV sévère à 5 ans	25,2 % 4,7 %	24,9 % 3,8 %	32,1 % 6,5 %

RDNP : rétinopathie diabétique proliférante ; RDNP : rétinopathie diabétique non proliférante ; OM : œdème maculaire ; BAV : baisse visuelle ; PPR : photocoagulation panrétinienne. BAV modérée : doublement de l'angle visuel ; BAV sévère : acuité visuelle inférieure à 5/200 à deux visites espacées de 4 mois.

- par ailleurs, la photocoagulation panrétinienne précoce était associée à un risque accru de baisse visuelle modérée au cours de la première année, principalement chez les patients ayant une rétinopathie diabétique non proliférante sévère ou une rétinopathie diabétique proliférante débutante associée à un œdème maculaire. Dans ce groupe, 8 % des patients traités par laser précocement (combinant un traitement focal sur le pôle postérieur et une photocoagulation panrétinienne) avaient une baisse visuelle modérée contre 2 % dans le groupe non traité par laser. À 4 mois, les pourcentages correspondants étaient de 12 % contre 6 %.

Les recommandations de l'ETDRS étaient les suivantes :

- il n'y a pas de bénéfice visuel prouvé à traiter précocement par photocoagulation panrétinienne les yeux ayant une rétinopathie diabétique non proliférante sévère ou proliférante débutante. L'ETDRS propose de traiter progressivement un œil et de surveiller étroitement l'autre lorsque les deux yeux sont atteints ;
- en cas de rétinopathie diabétique non proliférante sévère ou proliférante débutante associée à un œdème maculaire, la meilleure stratégie semble être la suivante : traitement focal immédiat de l'œdème maculaire, puis traitement différé par photocoagulation panrétinienne qui sera réalisée le plus lentement possible. Les patients doivent être prévenus d'un risque compris entre 8 et 15 % de développer une baisse visuelle modérée si la photocoagulation panrétinienne est réalisée précocement.

Commentaires. L'indication à réaliser une photocoagulation panrétinienne lorsqu'existe une rétinopathie diabétique proliférante compliquée de néovascularisation sévère exposant au risque de cécité à court terme est indiscutable pour tous. En revanche, lorsque la néovascularisation est moins sévère ou au stade de préprolifération, le bénéfice fonctionnel lié à la photocoagulation panrétinienne est moins net, et l'indication de laser est, d'après ces études, plus discutable.

Néanmoins, il nous paraît justifié de proposer un traitement par laser avant qu'apparaissent les complications de

la néovascularisation : en effet, la survenue d'une hémorragie du vitré marque un tournant dans l'évolution de la rétinopathie diabétique et risque de rendre plus difficile la réalisation de la photocoagulation panrétinienne.

Il paraît donc raisonnable de traiter toute rétinopathie diabétique proliférante et de discuter du traitement par laser au stade de rétinopathie diabétique préproliférante. Cependant, à ces stades, le traitement est mené en prévention de la baisse visuelle susceptible de survenir à moyen terme : il est donc important de limiter les effets secondaires du traitement et d'en prévenir les patients. Il est également important de tenir compte de certaines circonstances particulières telles qu'une grossesse, la mise sous pompe à insuline... et surtout de la compliance du patient pour décider de l'indication du traitement par laser.

Technique et mode de réalisation

La photocoagulation panrétinienne est réalisée en ambulatoire sous anesthésie topique, après dilatation pupillaire maximale. Une anesthésie péribulbaire est exceptionnellement nécessaire chez certains sujets supportant mal la photocoagulation. En cas de douleurs importantes et d'anxiété, il peut être utile de prescrire des antalgiques et des anxiolytiques avant la session de laser.

Verres de contact utilisés (Tab. 7.3)

Le verre à trois miroirs de Goldmann reste très utilisé ; il présente cependant l'inconvénient d'une visibilité assez médiocre dans la zone comprise entre le verre central et le miroir trapézoïdal. Les optiques de type QuadrAsphéric® (Volk), Panfundoscope® (Rodenstock), ou Wide Field® (Mainster), et plus récemment Superquad® (Volk) permettent une excellente visibilité de l'ensemble du fond d'œil. Ces optiques donnent une image inversée et réduite du fond d'œil. Elles ont l'avantage de permettre l'observation et le traitement à travers les pupilles souvent mal dilatées des diabétiques.

Types de laser utilisés

Les lasers argon bleu-vert, ou mieux argon monochromatique vert ou YAG doublé sont le plus souvent utilisés. Le laser au krypton peut être utile en cas de cataracte

ou de vitré hémattique. D'autres types de lasers comme le laser à colorant jaune ou le laser diode peuvent être également utilisés [32]. Le laser PASCAL, commercialisé récemment, modifie les modalités de réalisation du traitement par laser (voir plus loin).

Réalisation pratique

La photocoagulation panrétinienne est habituellement réalisée en six à huit séances, chaque séance comportant l'application de 350 à 500 impacts. Avec le laser Pascal, on réalise un plus grand nombre d'impacts par session (cf. plus loin). La photocoagulation est habituellement débutée au niveau de la rétine inférieure (qui sera ainsi traitée si survient une hémorragie du vitré), puis est poursuivie en nasal de la papille, en périphérie supérieure et terminée en périphérie temporale. Les impacts sont disposés de l'arcade des vaisseaux temporaux (en débutant habituellement à 1/2 diamètre papillaire des vaisseaux temporaux), jusqu'à l'équateur (repéré par le golfe des veines vortiqueuses) (Fig. 7.2 et 7.3).

La taille des impacts sur la rétine varie selon le verre utilisé (Tab. 7.3). Avec un verre de Goldmann, le diamètre des impacts rétinien est à peu près celui affiché sur la lampe à fente ; il est habituel d'utiliser un diamètre de 400 à 500 µm. Pour les verres Panfundoscope® et QuadrAsphéric®, la taille des impacts est le double du diamètre affiché sur la lampe à fente ; on utilise habituellement un diamètre affiché de 200 à 250 µm.

Le temps d'exposition est de 0,10 à 0,20 seconde. Chez des patients sensibles, il est utile de réduire ce temps d'exposition à 0,05 seconde. L'intensité à utiliser correspond à l'intensité nécessaire pour obtenir des impacts de coloration blanc chamois sur la rétine.

La confluence des impacts est fonction du type de rétinopathie diabétique proliférante à traiter. Dans la plupart des cas, ces impacts sont contigus mais sans chevauchement, ou non confluent séparés par la taille d'un impact. Cependant, dans de rares cas de rétinopathies diabétiques proliférantes sévères telles que les rétinopathies diabétiques florides, les impacts doivent être plus confluent et se chevaucher, jusqu'à l'ora serrata.

Nouvelle technologie

Le laser PASCAL (Pattern Scan Laser) est un nouveau laser de 532 nm semi-automatique, permettant d'un seul coup de pédale, d'appliquer une série de 4 à 56 impacts, de très courte durée (10 à 20 msec), en moins de 1 sec [33, 34]. Il existe plusieurs modalités d'application (en carré, arciformes, en grille complète ou partielle...) (Fig. 7.4). La puissance utilisée est supérieure à celle des lasers conventionnels, mais sans effet délétère. La courte durée des impacts permet une moindre diffusion de l'effet thermique vers la choroïde et vers la rétine externe, et réduit la douleur. Grâce à ce laser, il est possible de réaliser les PPR avec un nombre réduit de sessions (d'environ 1 000 impacts) ; ce laser semble aussi efficace que les lasers conventionnels. Le recul est encore faible, mais il ne semble pas davantage majorer l'œdème maculaire que les lasers conventionnels.

Mode d'action

Le mode d'action de la photocoagulation panrétinienne reste inconnu. Plusieurs hypothèses sont avancées :

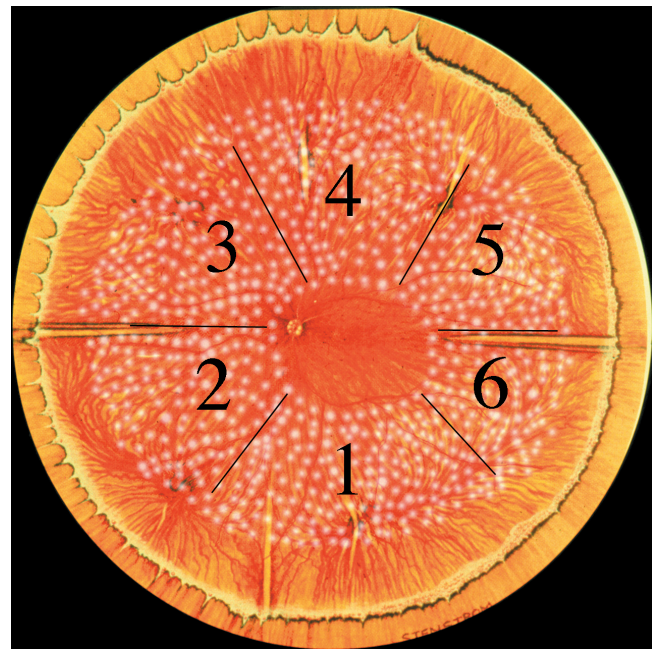
Tableau 7.3
Caractéristiques des verres de contact utilisés pour réaliser la photocoagulation panrétinienne au laser

Lentille	Champ	Magnification de l'image	Magnification du spot de laser
Goldmann trois miroirs	36	0,9	1,08
Panfundoscope® (Rodenstock)	120	0,51	1,5
Wide Field® (Mainster)	125	0,46	1,47
Transéquator® (Volk)	110-132	0,70	1,44
QuadrAsphéric® (Volk)	120-144	0,51	1,92
Superquad 160 (Volk)	160-165	0,50	2,00

- amélioration de l'oxygénation de la rétine interne par destruction des photorécepteurs, forts consommateurs d'oxygène, l'oxygène en provenance de la choroïde pouvant diffuser jusqu'à la rétine interne; il en résulte une réduction de la production de facteurs de croissance, notamment de VEGF;
- libération par l'épithélium pigmentaire détruit d'un inhibiteur de la néovascularisation.

Effets secondaires

Des effets secondaires de la photocoagulation panrétinienne peuvent être observés [35] :



► **Fig. 7.2.** Schéma de photocoagulation panrétinienne peu confluyente.

Des impacts de 500 µm sont disposés de l'arcade des vaisseaux temporaux jusqu'à l'équateur, repéré par le golfe des vortiqueuses. Le traitement a été débuté au niveau de la rétine inférieure et réalisé en six séances.



► **Fig. 7.3.** Panoramique couleur montrant une photocoagulation panrétinienne complète.

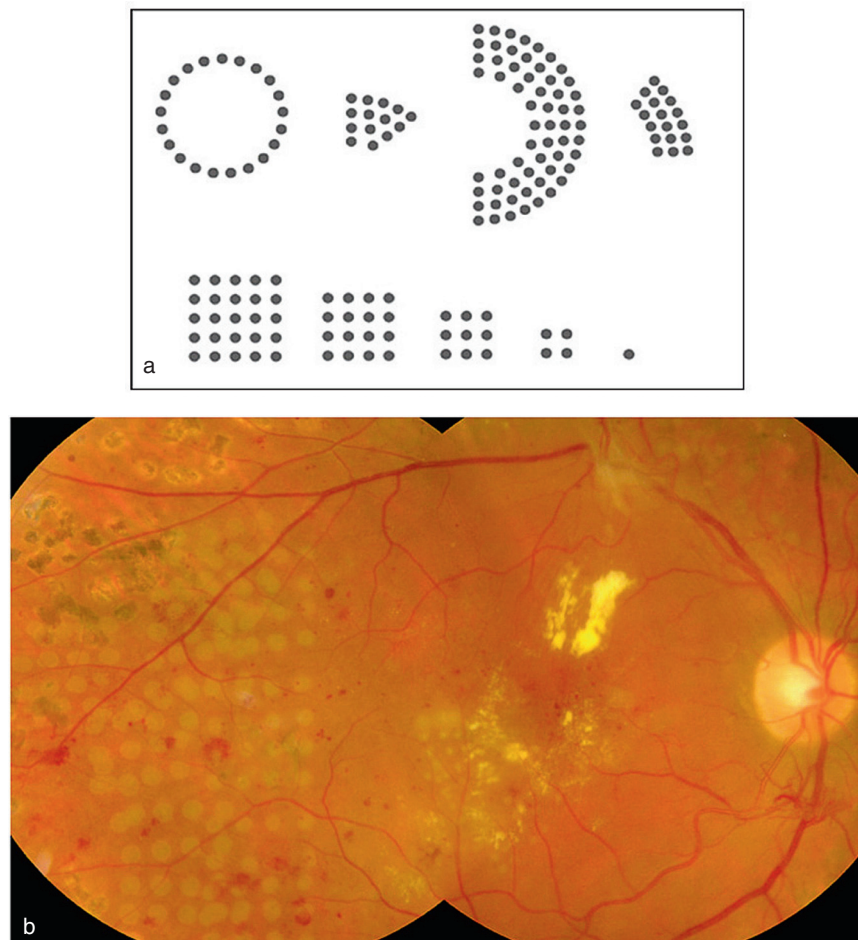


Fig. 7.4. Photocoagulation au laser PASCAL.

a. Exemple des différents types de photocoagulation en carré ou en secteur prédéterminés pour le traitement de la périphérie rétinienne ou l'œdème maculaire.
b. Cicatrices de laser au cours d'une photocoagulation panrétinienne réalisées avec le laser PASCAL. Photographie prise immédiatement après le traitement.

- réduction du champ visuel périphérique et gêne en vision nocturne surtout en cas de photocoagulation panrétinienne dense et confluyente;
- décollement de rétine exsudatif, décollement choroïdien, habituellement provoqués par des photocoagulations intenses et rapprochées;
- baisse visuelle modérée (doublement de l'angle visuel) : environ 10 % des patients peuvent présenter une baisse visuelle modérée persistante à la suite de la photocoagulation panrétinienne, liée à l'apparition ou à l'aggravation d'un œdème maculaire [29, 36]. Il est indispensable de prévenir les patients de ce risque et d'essayer de le minimiser en fractionnant et étalant les séances de photocoagulation dans le temps;
- le développement de proliférations fibreuses peut être favorisé par la photocoagulation panrétinienne (Fig. 7.5). De plus, la photocoagulation panrétinienne peut induire des rétractions vitréennes et causer des saignements à partir des néovaisseaux. Les patients doivent être prévenus de ce risque;
- la persistance de néovaisseaux. Les néovaisseaux régressent habituellement dans les 2 mois qui suivent la photocoagulation. Si ce n'est pas le cas, il peut s'agir d'un traitement insuffisant et il faut alors densifier la photocoagulation. Il peut persister simplement une

hyperfluorescence localisée en regard du ou des foyers de néovascularisation; il s'agit alors de néovaisseaux dits « fantômes », sans risque d'hémorragie dans le vitré. Enfin, des néovaisseaux actifs persistent parfois, occasionnant des hémorragies du vitré répétitives; lorsque ces hémorragies sont importantes ou se répètent de façon rapprochée, une vitrectomie peut être indiquée.

Indications de la PPR

Rétinopathie diabétique proliférante + rubéose irienne : photocoagulation panrétinienne immédiate et urgente, en 8 à 15 jours.

Rétinopathie diabétique proliférante sévère ou compliquée d'hémorragie pré- ou intravitréenne : photocoagulation panrétinienne en 6 semaines à 2 mois.

Rétinopathie diabétique proliférante modérée : photocoagulation panrétinienne en 6 mois (une séance toutes les 3 à 4 semaines).

Rétinopathie diabétique proliférante minime ou rétinopathie diabétique non proliférante sévère : photocoagulation panrétinienne en 6 à 18 mois (une séance toutes les 4 semaines à 2 mois).

En cas d'œdème maculaire associé : traiter l'œdème maculaire d'abord, et différer si possible la photocoagulation panrétinienne (sauf cas particulier, cf chapitre 6).

En cas de RD non proliférante sévère, la PPR est préventive ; tenir compte :

- de l'âge du patient et du type de diabète : la PPR sera réalisée plus systématiquement chez les sujets jeunes diabétiques de type 1 car la RD est souvent plus rapidement évolutive que chez les patients plus âgés ;
- de l'œdème maculaire associé : la PPR peut aggraver l'œdème maculaire (cf chapitre 6). La présence d'un OM, surtout chez le diabétique de type 2, conduira à retarder le début de la PPR ;
- de l'état du vitré. La présence d'un décollement du vitré complet attesté par la présence d'un anneau prépapillaire détaché, met à l'abri des complications de la néovascularisation. La PPR peut être retardée sans risque, mais sera tout de même réalisée en prévention du glaucome néovasculaire ;
- de la compliance du patient : une mauvaise compliance est une indication à la PPR ;
- des circonstances associées présentant un risque d'aggravation rapide de la RD : RD d'allure floride du sujet jeune, grossesse, rééquilibration glycémique rapide, chirurgie de la cataracte, sont des indications formelles à la PPR.

● Traitement chirurgical

Indications

La vitrectomie a considérablement amélioré le pronostic des rétinopathies diabétiques proliférantes graves compliquées d'hémorragies du vitré ou de décollement de rétine tractionnel.

Les indications classiques de cette chirurgie sont au nombre de trois :

- l'hémorragie intravitréenne ;
- le décollement de rétine par traction décollant la macula ;
- le décollement mixte tractionnel et rhégmato-gène associé à un décollement par traction.

Hémorragie intravitréenne

L'hémorragie intravitréenne persistante empêchant la réalisation d'une photocoagulation panrétinienne efficace est une indication à la vitrectomie. La vitrectomie est réalisée dans un délai variant de 6 semaines à 3 mois après le début de l'hémorragie, et en l'absence d'une résorption spontanée [37] (Fig. 7.6). Elle est réalisée d'autant plus précocement que le patient est monophthalme ou que l'hémorragie est bilatérale, qu'il n'y a pas eu de traitement par laser avant la survenue de cette hémorragie, et surtout que le patient est jeune. Il est en effet dangereux de laisser évoluer sans traitement des proliférations fibrovasculaires très actives, telles qu'on les rencontre chez les sujets jeunes, derrière une hémorragie intravitréenne : elles présentent un risque important d'évolution vers la rétraction et le décollement de rétine [38]. Pour ces patients jeunes, il est recommandé de ne pas attendre plus de 6 semaines pour réaliser la vitrectomie, en l'absence de résorption spontanée de l'hémorragie intravitréenne. Une échographie en mode B sera toujours réalisée à la recherche d'un décollement de rétine associé à l'hémorragie intravitréenne.

Une forme particulière d'hémorragie intravitréenne est l'hémorragie rétrohyaloïdienne prémaculaire : elle peut, dans certains cas, surtout lorsqu'elle est associée à des proliférations fibreuses importantes, entraîner rapidement une rétraction maculaire sévère. C'est une indication à une vitrectomie précoce [39].



Fig. 7.5. Aggravation de la prolifération fibrovasculaire au cours de la photocoagulation panrétinienne. Photographie en couleurs avant traitement.

a. Rétinopathie diabétique proliférante sévère compliquée de néovaisseaux prépapillaires de grande taille.

b. Photographie en couleurs après photocoagulation panrétinienne : au cours de la photocoagulation panrétinienne, une prolifération fibreuse s'est développée le long de l'arcade des vaisseaux temporaux, ainsi qu'une contraction de la hyaloïde postérieure qui crée un œdème maculaire cystoïde.

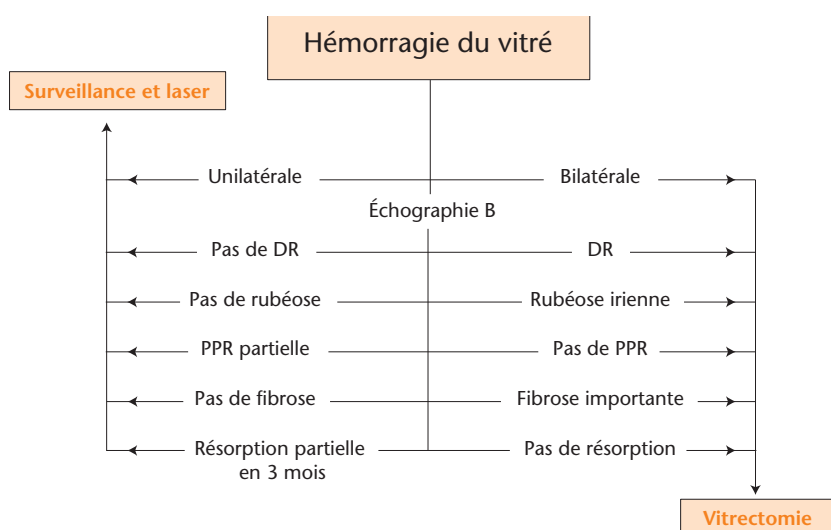


Fig. 7.6. Indication de vitrectomie pour hémorragie intravitréenne.
DR : décollement de rétine; PPR : photocoagulation panrétinienne.

Décollement de rétine par traction

Le décollement de rétine par traction décollant la macula est une indication à une vitrectomie rapide (Fig. 7.7). En revanche, les décollements tractionnels extramaculaires ne sont pas des indications à la chirurgie : en effet, l'extension de ces décollements à la macula est lente : 14 % en 1 an, 21 % en 2 ans, 23 % en 3 ans [40]. Enfin, les décollements tractionnels maculaires de longue durée (supérieure à un an) ne sont plus des indications à la chirurgie, les espoirs d'amélioration fonctionnelle étant infimes.

Décollement mixte rhegmatogène et tractionnel (Fig. 3.83)

C'est une indication à la chirurgie en urgence, même et surtout si la macula n'est pas décollée. En effet, contrairement au précédent, l'extension à la macula se fera rapidement en l'absence de traitement.

Autres indications

Il existe d'autres indications chirurgicales plus rares : les fibroses prémaculaires à l'origine d'une rétraction maculaire, les proliférations recouvrant le pôle postérieur

(Fig 7.8); les proliférations fibrovasculaires évolutives qui se développent malgré la photocoagulation panrétinienne. Elles s'observent chez les diabétiques de type 1 jeunes, souvent dans le cadre de rétinopathie diabétique floride et sont des indications à une vitrectomie rapide [41]. La vitrectomie est également indiquée en cas d'œdème maculaire tractionnel [42, 43].

Technique chirurgicale

La vitrectomie a pour but de supprimer le vitré opacifié et les tractions antéropostérieures ou tangentielles, de disséquer et d'exclure les proliférations fibrovasculaires, et de réaliser en peropératoire, grâce au laser endoculaire, la photocoagulation panrétinienne. Toutes les déchirures rétinienne doivent être occluses en peropératoire, soit grâce à une indentation si elles sont périphériques, ou le plus souvent à l'aide d'un tamponnement interne par gaz, plus rarement par silicone.

Résultats

Les résultats visuels sont habituellement satisfaisants après chirurgie pour hémorragie du vitré. Une

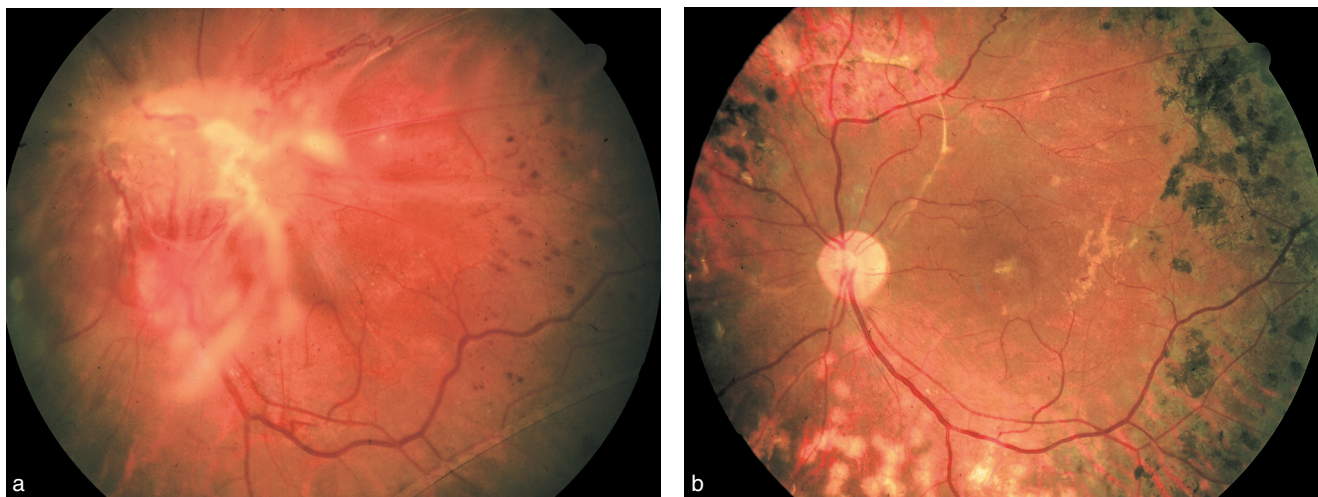
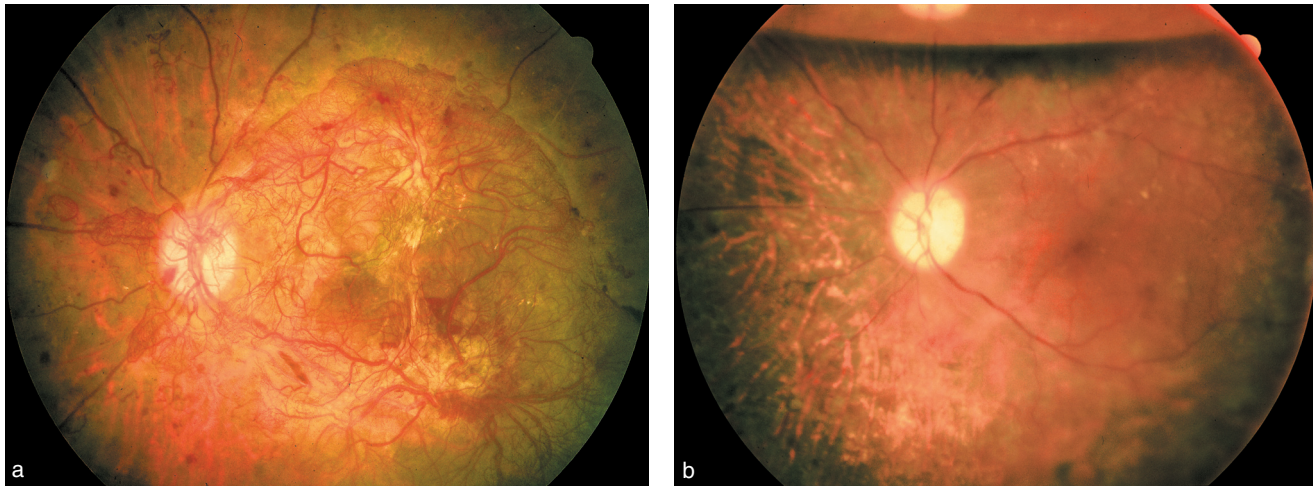


Fig. 7.7. Décollement de rétine par traction décollant la macula.
a. Prolifération fibrovasculaire sur l'arcade temporale supérieure entraînant un décollement tractionnel de la macula. L'acuité visuelle est égale à 0,1 P10.
b. Réapplication rétinienne après vitrectomie et dissection de la prolifération fibrovasculaire. L'acuité visuelle est de 0,3 P4.



► **Fig. 7.8. Prolifération fibrovasculaire prémaculaire.**

a. Vaste prolifération fibrovasculaire recouvrant le pôle postérieur.

b. Aspect du pôle postérieur après dissection de la prolifération fibrovasculaire, endophotocoagulation panrétinienne et injection de gaz.

amélioration de l'acuité visuelle est obtenue dans 60 à 83 % des cas selon les publications, et une acuité supérieure ou égale à 0,2 dans 40 à 62 % des cas [44, 45].

Les résultats fonctionnels sont plus décevants après chirurgie pour décollement de rétine tractionnel, avec une amélioration visuelle dans 60 à 80 % des cas, mais une acuité supérieure ou égale à 0,2 dans 20 à 58 % des cas seulement. Enfin, les résultats sont encore plus médiocres après chirurgie pour décollement mixte avec une amélioration visuelle dans 30 à 50 % des cas, mais une acuité supérieure ou égale à 0,2 dans 20 à 35 % des cas.

Ces résultats fonctionnels décevants sont liés à des altérations maculaires ischémiques et atrophiques souvent présentes en postopératoire (Fig. 7.9).

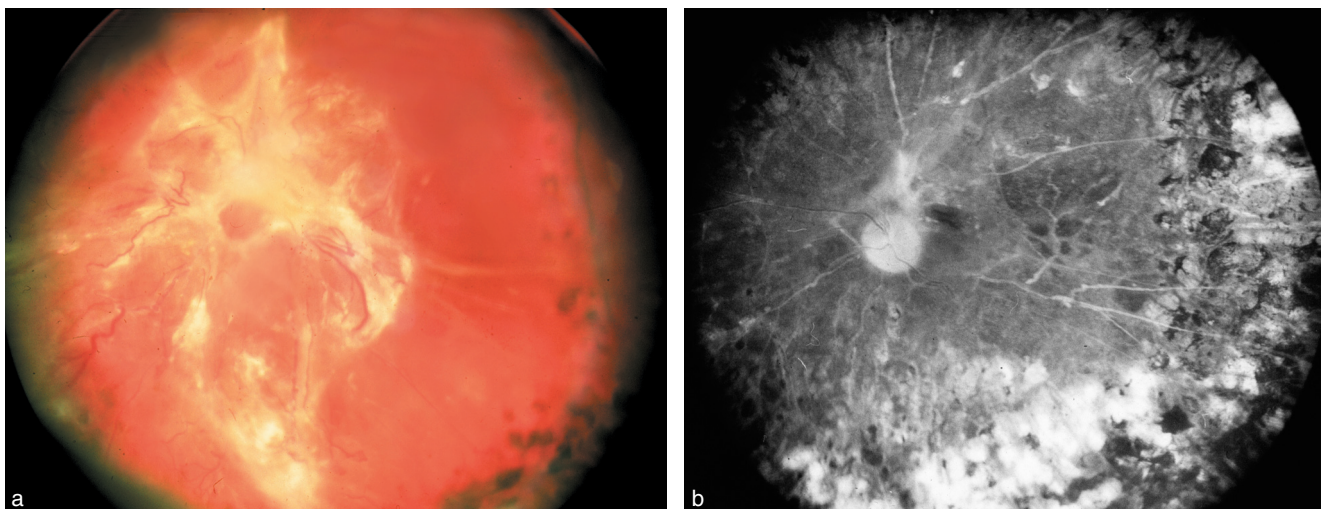
Complications

La récurrence d'hémorragie dans la cavité vitréenne en postopératoire est très fréquente. Elle se nettoie le plus

souvent spontanément en quelques jours à quelques semaines. Dans le cas où elle persiste plus de 6 semaines, un lavage de cavité oculaire peut être réalisé.

Des déchirures rétinienne iatrogènes peuvent être réalisées en peropératoire au cours de la dissection. Elles sont le plus souvent postérieures, nécessitant d'être traitées par un tamponnement interne, ou périphériques en arrière des sclérotomies. Une rubéose irienne, voire un glaucome néovasculaire, peut se développer à la suite d'une vitrectomie pour rétinopathie diabétique proliférante. Néanmoins, leur fréquence a diminué depuis la réalisation d'une endophotocoagulation peropératoire. Enfin, une cataracte peut se développer dans les mois à années suivant la vitrectomie.

Une complication rare mais gravissime est la prolifération fibrovasculaire antérieure qui s'observe dans les suites de vitrectomie sur rétinopathie diabétique floride. Son pronostic fonctionnel est très sombre [46, 47].



► **Fig. 7.9. Décollement de rétine par traction en «table top».**

a. Photographie couleur : la prolifération fibreuse a rétracté la rétine tangentiellement, recouvrant la papille et la macula.

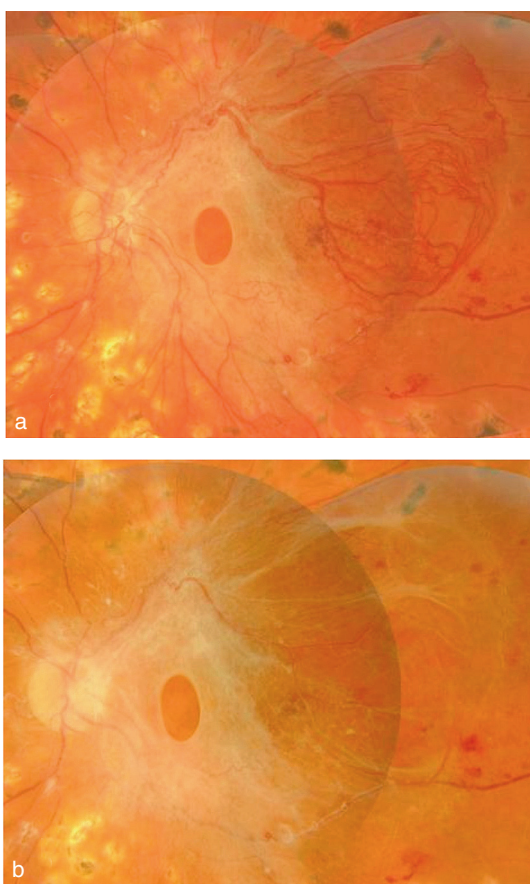
b. Après vitrectomie, dissection de la prolifération fibrovasculaire, rétinectomie, endolaser et injection de silicone, la rétine a été réappliquée. Mais l'acuité visuelle postopératoire est limitée à une vague perception lumineuse en raison de l'ischémie massive du pôle postérieur liée à l'occlusion de toutes les artères rétiniennes.

Indications des anti-VEGF

Les anti-VEGF (injection intravitréenne de 1,25 mg de bevacizumab) peuvent être utilisés dans certaines formes de rétinopathie diabétique proliférante compliquées, notamment de rubéose irienne ou de glaucome néovasculaire [48]. Ils permettent une régression rapide de la néovascularisation prérétinienne et irienne (Fig. 7.10) [49, 50].

En cas d'hémorragie du vitré, les injections intravitréennes d'anti-VEGF (Bevacizumab) peuvent accélérer la résorption de l'hémorragie, permettre de réaliser la photocoagulation panrétinienne, et éviter parfois la vitrectomie [51].

Ils sont surtout utiles en préopératoire de formes graves de rétinopathie diabétique proliférante compliquées de néovascularisation très sévère. L'injection réalisée environ une semaine avant l'intervention, induit une régression rapide au moins partielle de la néovascularisation prérétinienne, permettant une dissection des proliférations fibrovasculaires plus facile, moins hémorragique et moins iatrogène (Fig. 7.11) [52]. Elle semble aussi réduire l'incidence des hémorragies dans la cavité vitréenne postopératoire [53].



► **Fig. 7.10.** Effet d'une injection intravitréenne de bevacizumab sur une prolifération néovasculaire prérétinienne de grande taille.

a. Photographie couleur avant injection : il existe une vaste prolifération néovasculaire recouvrant le pôle postérieur comprenant une composante fibreuse prémaculaire, et une vaste prolifération néovasculaire en temporal du pôle postérieur.

b. Photo couleur une semaine après l'injection intravitréenne de 1,25 mg de bevacizumab. Disparition spectaculaire de la néovascularisation prérétinienne. Il persiste la fibrose prérétinienne, et les lames porte-vaisseaux. La fibrose s'est discrètement rétractée comme l'objective l'ovalisation de l'ouverture prémaculaire.

Les anti-VEGF ont ainsi considérablement amélioré le pronostic des rétinopathies diabétiques florides compliquées des sujets jeunes ; utilisées en pré- ou peropératoire, ils semblent permettre de prévenir la prolifération fibrovasculaire antérieure (Fig. 7.11).

Néanmoins, il faudra être prudent dans tous les cas de fibrose importante associée à la néovascularisation, l'injection de bevacizumab pouvant entraîner une rétraction de celle-ci, et un décollement de rétine tractionnel [54]. Le délai entre l'injection intravitréenne et la vitrectomie ne devra pas excéder une dizaine de jours. Enfin, les injections intravitréennes d'anti-VEGF, dont l'effet est provisoire, ne dispensent pas de la réalisation d'une photocoagulation panrétinienne, qui, seule, permettra d'arrêter la production de facteurs de croissance par la rétine ischémique.

Indications des anti-VEGF en cas de rétinopathie diabétique proliférante compliquée

Rubéose irienne, glaucome néovasculaire
Hémorragie du vitré
Cas graves de néovascularisation (en préopératoire)
Néovascularisation résiduelle floride après PPR

Traitement de l'œdème maculaire

● Traitement médical

L'équilibre strict des facteurs systémiques (glycémie, pression artérielle, lipides) est essentiel. Dans le DCCT, l'équilibre strict de la glycémie a permis de réduire de 23 % l'incidence de l'œdème maculaire. L'étude de l'UKPDS a clairement démontré l'effet bénéfique de l'équilibre de la pression artérielle pour réduire l'incidence de l'œdème maculaire [55].

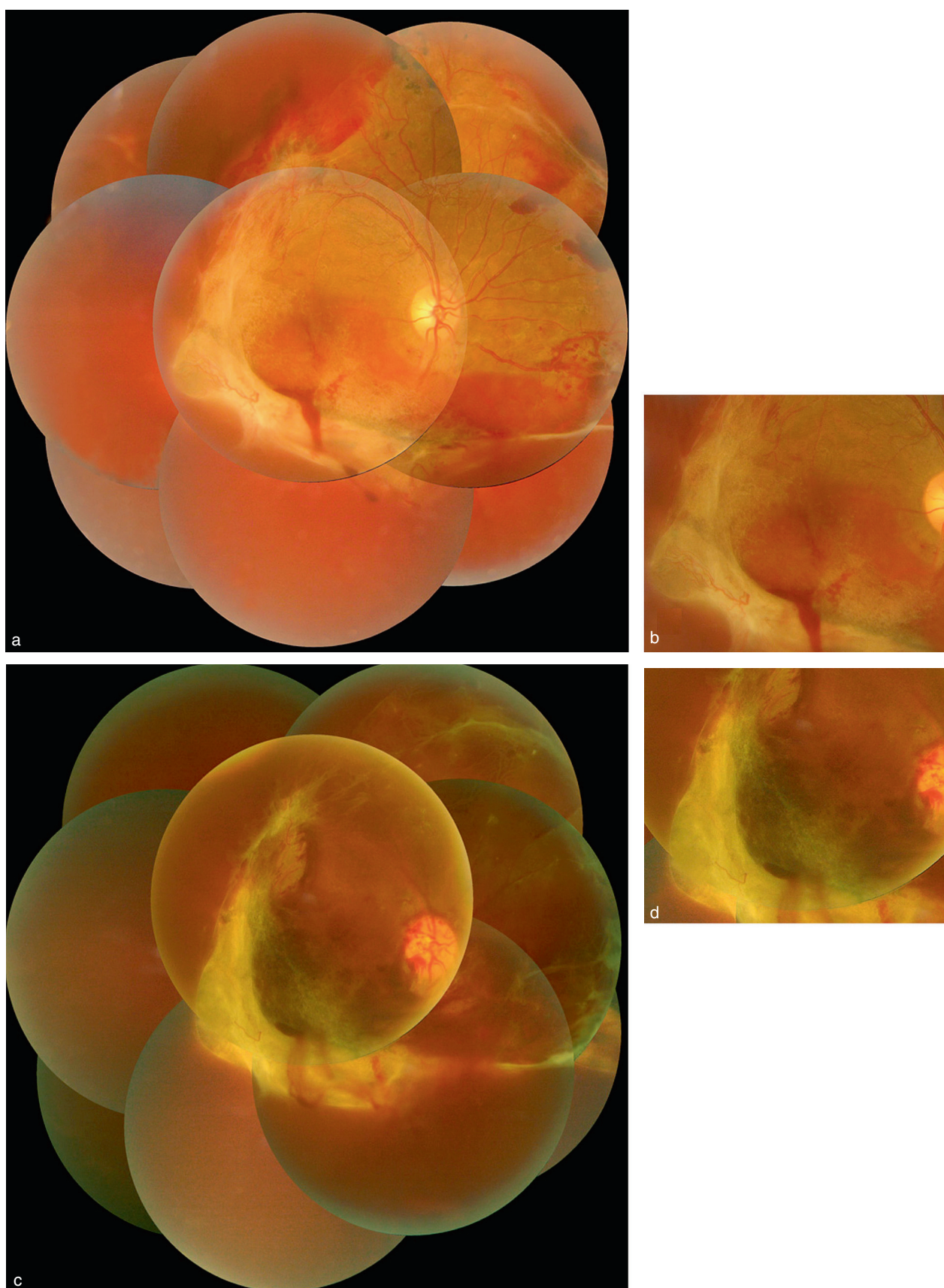
En cas d'œdème maculaire avéré, le rôle aggravant de l'hypertension artérielle sur l'œdème maculaire est, d'un point de vue physiopathologique, fortement suggéré par la loi de Starling, l'hyperpression hydrostatique intravasculaire qu'elle entraîne étant un facteur d'augmentation de la perméabilité vasculaire vers les tissus interstitiels. Il est donc capital, en cas d'œdème maculaire diabétique, de s'assurer du parfait équilibre de la pression artérielle, notamment nocturne, en faisant si nécessaire un enregistrement de la pression artérielle sur 24 heures (Fig. 7.12).

Enfin, l'œdème maculaire peut être aggravé par la surcharge volémique accompagnant l'insuffisance rénale et être amélioré par la dialyse [56].

● Traitement par laser de l'œdème maculaire

Résultats

De nombreuses études prospectives randomisées ont, depuis 15 ans, prouvé l'effet bénéfique de la photocoagulation sur l'évolution de l'œdème maculaire du diabétique [56-61].



► **Fig. 7.11.** Rétinopathie diabétique proliférante floride compliquée d'hémorragie du vitré, traitée par injection intravitréenne d'Avastin et vitrectomie.

a. Panoramique couleur. Rétinopathie diabétique proliférante très sévère compliquée d'une vaste prolifération néovasculaire prédominante en temporal et en inférieure de la région maculaire. Cette prolifération a donné lieu à une hémorragie rétro-hyaloidienne sur les 2/3 de la périphérie rétinienne.

b. Grossissement sur la prolifération fibrovasculaire en temporal du pôle postérieur.

c. Panoramique couleur du même patient, une semaine après l'injection intravitréenne de 1,25 mg de Bevacizumab, et à la veille de l'intervention. L'hémorragie intravitréenne a augmenté, mais on note nettement une involution de la composante vasculaire de la prolifération.

d. Grossissement sur la prolifération fibrovasculaire localisée en temporo maculaire : la composante néovasculaire a involué.

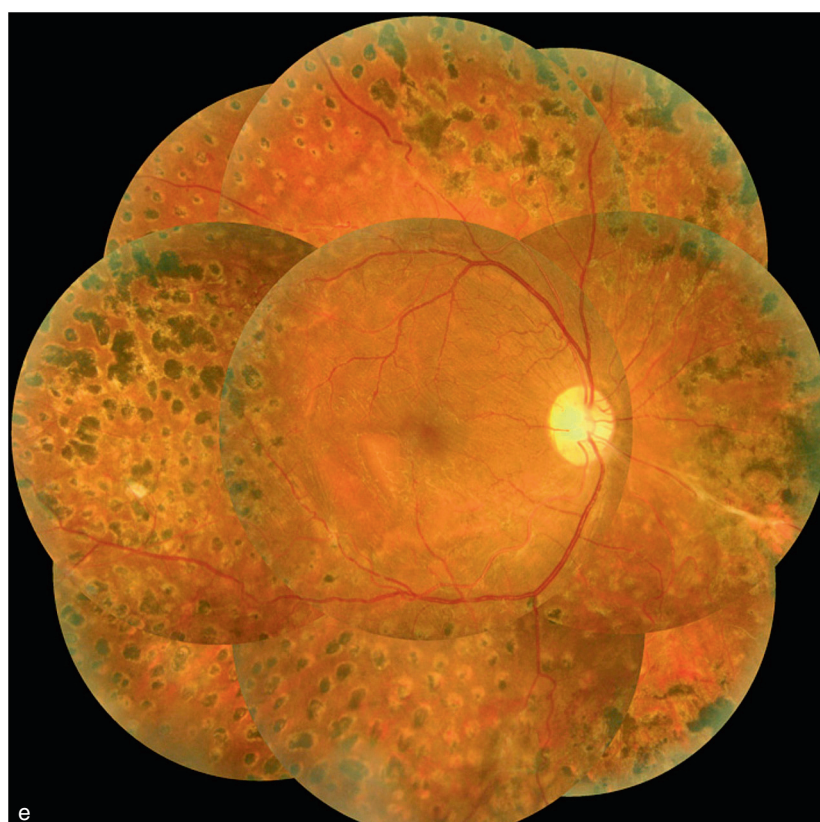


Fig. 7.11. (Suite)

e. Panoramic couleur du fond d'œil trois mois après l'intervention qui a consisté en une vitrectomie avec dissection des proliférations fibro-vasculaires, photocoagulation panrétinienne et injection de silicone. Un mois après l'ablation de silicone, l'acuité visuelle est à 6/10 P2. La photocoagulation panrétinienne est complète. La rétinopathie diabétique est inactivée.

La principale de ces études est l'ETDRS [57-59] : 2244 yeux ayant une rétinopathie diabétique non proliférante débutante à modérée associée à un œdème maculaire et une acuité visuelle supérieure ou égale à 2/10 ont été randomisés, soit pour un traitement immédiat par laser de l'œdème maculaire, soit pour une surveillance non traitée. L'œdème maculaire était défini par un épaississement rétinien situé à moins de 1 diamètre papillaire du centre de la macula. Les lésions à traiter ont été repérées sur une angiographie en fluorescence. Le traitement a consisté en une photocoagulation focale des points de diffusion localisés associée à une photocoagulation en quinconce des diffusions étendues et des zones de non-perfusion capillaire. Seules ont été traitées initialement les lésions situées à 500 μ m ou plus du centre de la macula. Dans un deuxième temps, si l'œdème maculaire persistait, les lésions situées entre 300 et 500 μ m du centre de la macula étaient traitées, à condition que l'acuité visuelle ait été inférieure à 0,5.

La photocoagulation a permis d'obtenir une réduction de la baisse d'acuité visuelle des yeux traités par rapport aux yeux non traités : à 3 ans, seulement 12 % des yeux traités présentaient une baisse visuelle significative contre 24 % des yeux non traités, une baisse visuelle significative étant définie par une perte de trois lignes ou plus sur l'optotype de l'ETDRS, ce qui correspond à un doublement de l'angle visuel (Tab. 7.4).

L'effet bénéfique de la photocoagulation était d'autant plus notable qu'existait au départ un « œdème maculaire cliniquement significatif », c'est-à-dire menaçant

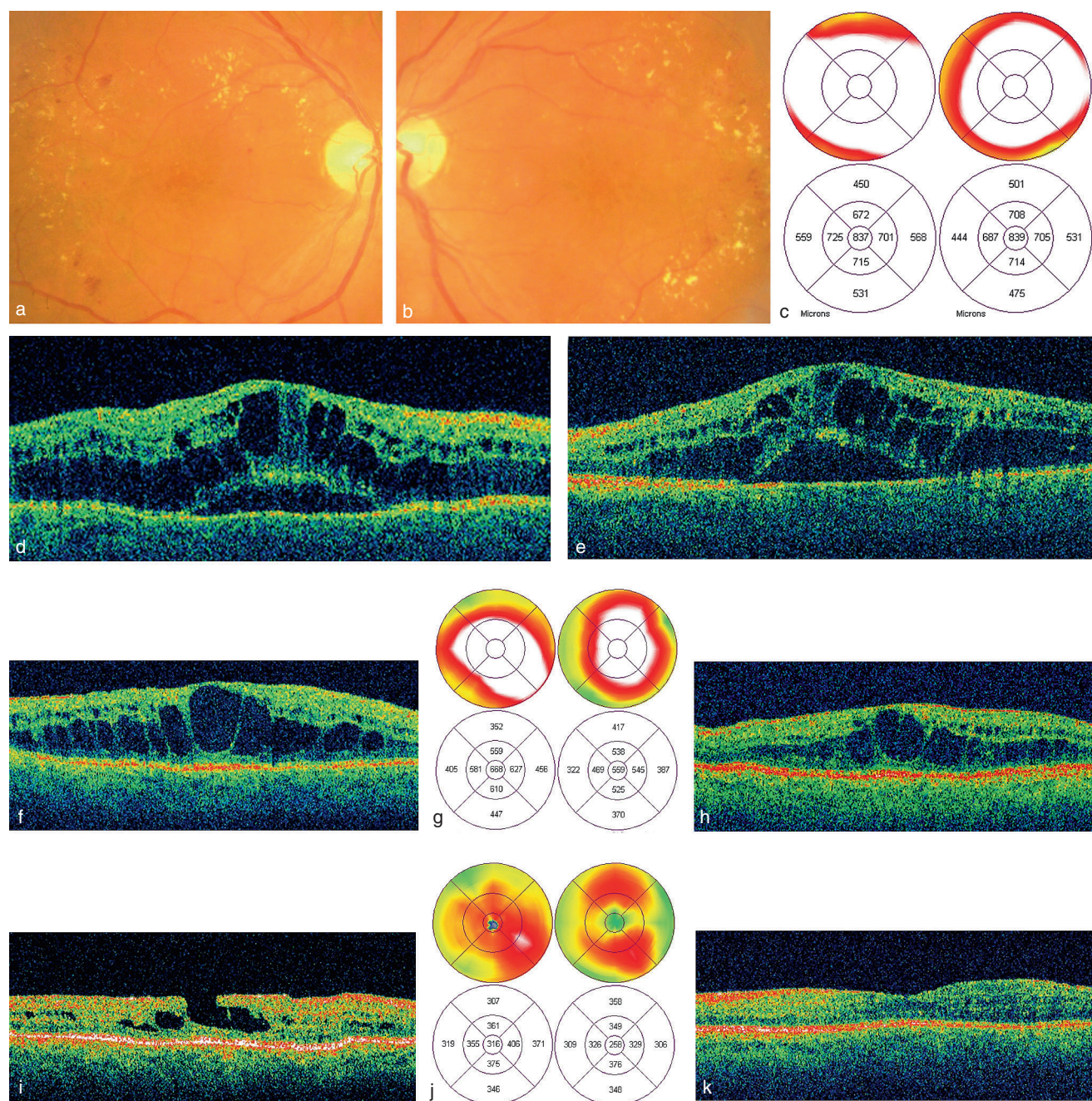
ou atteignant le centre de la macula (cf. chapitre 4). Dans ces cas, l'effet de la photocoagulation était notable dès le huitième mois, tandis qu'en cas d'œdème moins sévère, il n'y avait pas de différence dans l'évolution des yeux traités et non traités avant la troisième année.

Une amélioration visuelle a été rarement notée, mais elle survient plus fréquemment pour les yeux traités. Cependant, dans l'ETDRS, elle a été minime, excédant rarement un gain d'une ligne (5 lettres) de l'optotype de l'ETDRS.

À noter que la plupart des patients inclus dans l'étude avaient un OM focal ou mixte.

Commentaires et recommandations (ETDRS report n° 2) [58]

Les résultats de l'ETDRS ont montré que la photocoagulation était efficace pour ralentir la baisse visuelle liée à l'œdème maculaire diabétique. En revanche, elle améliore rarement la vision. Une photocoagulation au laser doit être envisagée à chaque fois qu'il existe un œdème maculaire cliniquement significatif. Celui-ci est diagnostiqué par l'examen biomicroscopique du fond d'œil et objectivé par des photographies stéréoscopiques. L'angiographie ne sert qu'à repérer les lésions traitables. Une diffusion de fluorescéine à l'angiographie, sans épaississement rétinien, ne correspond pas à la définition de l'œdème maculaire. En l'absence d'œdème maculaire cliniquement significatif, il n'y a pas d'indication à traiter par laser.



► **Fig. 7.12.** Patient diabétique de type 2, âgé de 52 ans, présentant un diabète évoluant depuis une quinzaine d'années. Le diabète est équilibré avec une hémoglobine glyquée à 6,8 %. Il présente une hypertension artérielle traitée (140/70). L'acuité visuelle de l'œil droit est de 2/10 P3, celle de l'œil gauche, de 5/10 P2.

a et b. Photographies couleur du pôle postérieur. On distingue des exsudats en périphérie des deux pôles postérieurs.

c. Cartographie maculaire bilatérale, il existe un important épaississement maculaire de tout le pôle postérieur.

d et e. Coupes en OCT objectivant l'épaississement maculaire avec un décollement séreux rétinien et de nombreux kystes intrarétiniens au niveau des deux yeux. Un traitement par laser en grid est réalisé au niveau des deux yeux ainsi qu'une recommandation pour un meilleur équilibre pressionnel. Une injection intravitréenne d'acétonide de triamcinolone est réalisée au niveau des deux yeux, permettant une amélioration de l'acuité visuelle et une disparition de l'œdème maculaire. Devant la bonne réponse à la triamcinolone chez ce patient jeune, les injections sont répétées.

f et g. Trois ans plus tard, le patient a reçu six injections intravitréennes dans l'œil droit, cinq dans l'œil gauche, et a été opéré de la cataracte des deux yeux. Les coupes OCT montrent la récurrence de l'œdème maculaire avec de volumineux kystes intrarétiniens. L'acuité visuelle de l'œil droit est de 4/10 P6, l'acuité visuelle de l'œil gauche est de 4/10 P4. Malgré des chiffres tensionnels corrects, un enregistrement ambulatoire de la pression artérielle sur 24 heures est demandé, qui objective une hypertension artérielle résiduelle modérée. Le traitement anti-hypertenseur est majoré.

i, j et k. Six mois plus tard, grâce à la seule majoration du traitement anti-hypertenseur, l'acuité visuelle s'est améliorée à 4/10 P8 à l'œil droit et 6/10 P2 à l'œil gauche. L'œdème maculaire a régressé. Il persiste quelques kystes intrarétiniens à l'œil droit et il existe un trou maculaire lamellaire. L'œdème maculaire n'a plus récidivé.

Tableau 7.4
Résultats visuels de l'ETDRS

Sévérité de l'OM	BAV à 1 an		BAV à 2 ans		BAV à 3 ans	
	Laser	Surveillance	Laser	Surveillance	Laser	Surveillance
Tout OM	5 %	8 %	7 %	14 %	12 %	24 %
OMCS	5 %	10 %	7 %	20 %	12 %	26 %

BAV : baisse visuelle; OM : œdème maculaire; OMCS : œdème maculaire cliniquement significatif.

L'ETDRS a montré que le traitement par laser était bénéfique en cas d'œdème maculaire cliniquement significatif. Cependant, l'étude de l'ETDRS n'était pas conçue pour déterminer la date de la photocoagulation : pour la déterminer, on peut se baser sur les résultats statistiques de l'ETDRS, mais il faut également tenir compte de l'impression clinique :

- il y a moins d'urgence à traiter un œil présentant un œdème maculaire cliniquement significatif qu'un œil ayant une rétinopathie diabétique proliférante; ainsi, peut-on se donner dans la plupart des cas un délai de 3 à 4 mois pour suivre l'évolution de cet œdème maculaire, surtout si l'acuité visuelle est normale, et qu'il n'y a pas d'atteinte du centre de la macula. En effet, la dégradation visuelle liée à l'œdème maculaire est lente, et l'œdème maculaire est parfois spontanément réversible (dans le groupe contrôle non traité de l'ETDRS, une baisse visuelle significative à 3 ans a été observée dans 15 à 35 % des cas en fonction de la sévérité de l'œdème maculaire initial);
- cependant, la photocoagulation permet seulement de ralentir la baisse visuelle, et non pas d'améliorer la vision; il ne faut donc pas attendre que la vision soit trop basse pour traiter.

Résultats du Diabetic Retinopathy Clinical Research Network [62, 63]

Récemment, le DRCR Net, comparant l'effet du laser, et des injections intravitréennes répétées de triamcinolone sur l'œdème maculaire diabétique, a montré des résultats

plus favorables du traitement par laser que ceux de l'ETDRS. En effet, dans le DRCR Net, 18 % et 26 % des patients ont eu une amélioration de l'acuité visuelle de 3 lignes ou plus après respectivement 2 et 3 ans de suivi. Ceci est lié à l'inclusion dans le DRCR Net, de patients ayant une acuité visuelle sensiblement plus basse que dans l'ETDRS, et donc un potentiel d'amélioration plus important.

Le DRCR Net a également montré que l'effet du traitement par laser peut être retardé, avec un potentiel d'amélioration qui se poursuit au-delà de 4 mois après le traitement initial [64].

Techniques et mode de réalisation

Il existe deux techniques de photocoagulation de l'œdème maculaire :

- la photocoagulation focale, traitement de l'œdème maculaire focal;
- la photocoagulation en quinconce, traitement de l'œdème maculaire diffus.

Photocoagulation focale

Elle consiste à traiter les lésions focales responsables de l'œdème focal et à réaliser une photocoagulation en «quinconce» ou grid sur cette zone d'œdème localisée (Fig. 7.14, 7.15, 7.16 et 7.17). On s'aidera de l'OCT pour localiser précisément la zone épaissie. Parfois, la tomographie par cohérence optique à haute résolution met en évidence des microanévrismes de grande taille, que l'angiographie au vert d'indocyanine permettra au mieux d'identifier et traiter (Fig. 7.13) [65].

Les anomalies microvasculaires responsables de l'œdème focal sont le plus souvent situées en dehors des 1500 µm centraux de la macula. Elles sont habituellement repérées sur l'angiographie. Ces anomalies microvasculaires sont photocoagulées au laser à argon vert (on parle alors de photocoagulation focale extramaculaire). Un à trois impacts de 50 ou 100 µm et de 0,10 seconde sont focalisés sur les anomalies microvasculaires visibles au biomicroscope (microanévrismes, AMIR), à la puissance la plus faible possible, tout juste suffisante pour obtenir un impact visible. Des impacts non confluent de 100 µm sont ensuite disposés en quinconce sur l'épithélium pigmentaire de la zone d'œdème focal.

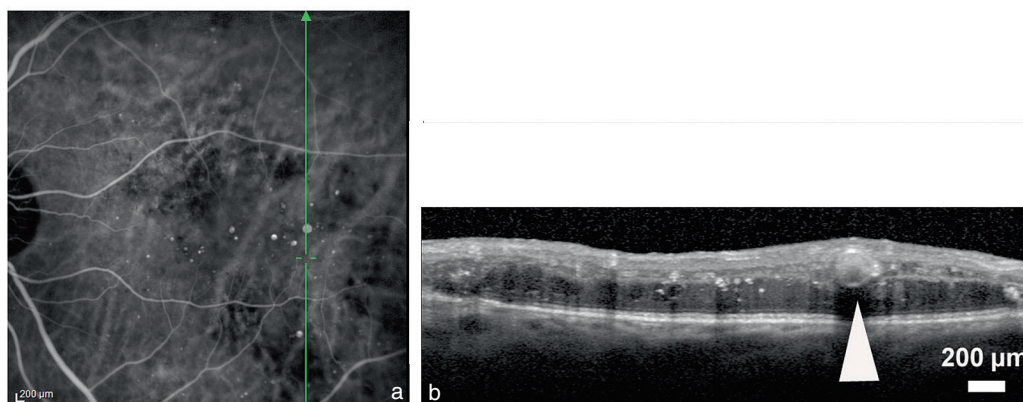


Fig. 7.13. Macroanévrisme chez un patient présentant un œdème maculaire chronique diabétique. a) (l'angiographie au vert d'indocyanine) et b) (la tomographie en cohérence optique) simultanées chez un patient ayant un œdème maculaire chronique diabétique montrent un macroanévrisme (tête de flèche).

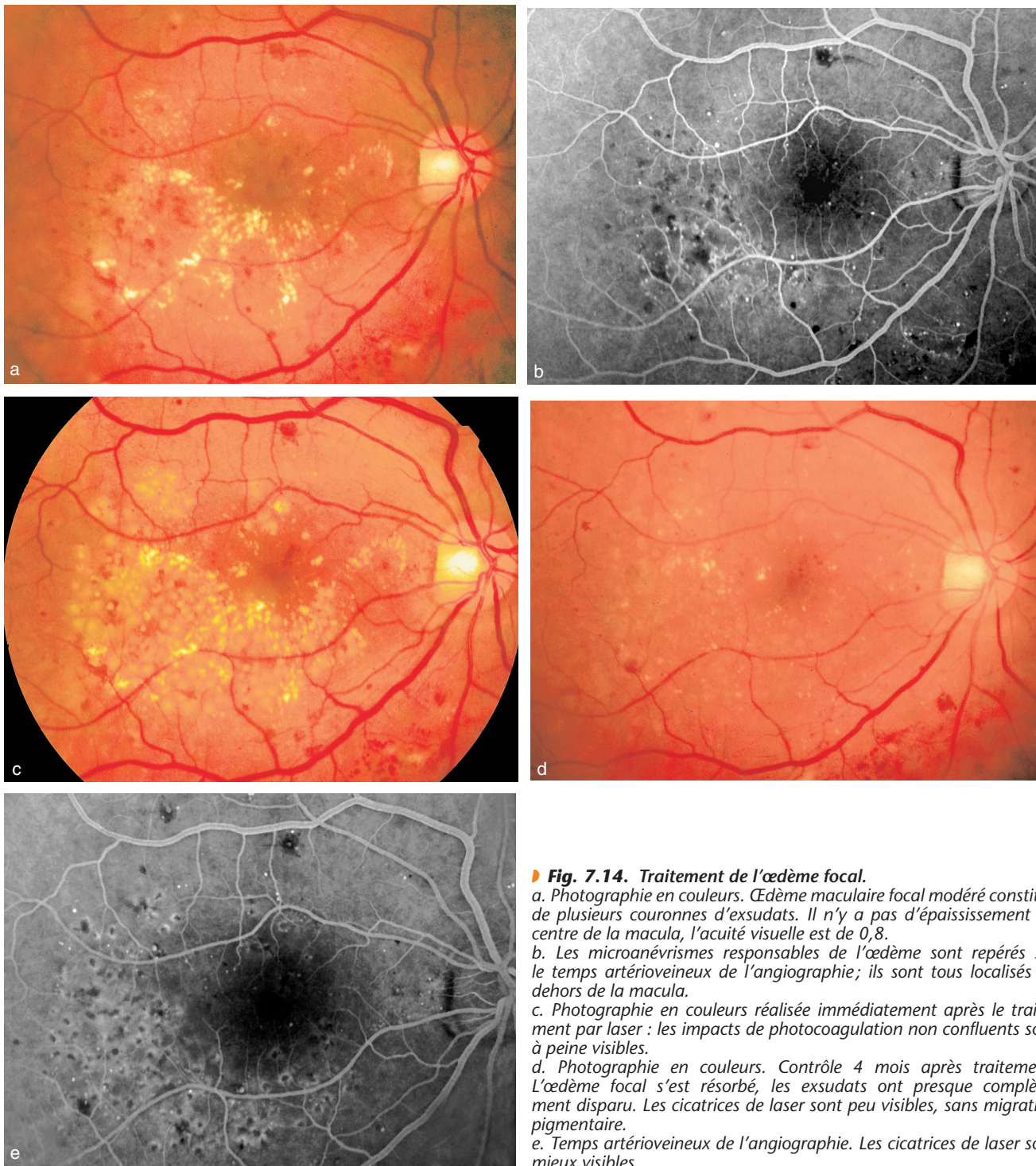


Fig. 7.14. Traitement de l'œdème focal.

a. Photographie en couleurs. Œdème maculaire focal modéré constitué de plusieurs couronnes d'exsudats. Il n'y a pas d'épaississement du centre de la macula, l'acuité visuelle est de 0,8.

b. Les microanévrismes responsables de l'œdème sont repérés sur le temps artérioveineux de l'angiographie; ils sont tous localisés en dehors de la macula.

c. Photographie en couleurs réalisée immédiatement après le traitement par laser : les impacts de photocoagulation non confluent sont à peine visibles.

d. Photographie en couleurs. Contrôle 4 mois après traitement. L'œdème focal s'est résorbé, les exsudats ont presque complètement disparu. Les cicatrices de laser sont peu visibles, sans migration pigmentaire.

e. Temps artérioveineux de l'angiographie. Les cicatrices de laser sont mieux visibles.

Le traitement est réalisé en une seule session et le contrôle par OCT est réalisé 4 à 6 mois plus tard ; c'est en effet la durée nécessaire à la résorption des exsudats. Une augmentation transitoire des exsudats peut survenir dans les premières semaines suivant la photocoagulation, correspondant à des exsudats de résorption.

Photocoagulation en grid (ou quinconce)

La photocoagulation en grid ou quinconce est le traitement de l'œdème maculaire diffus (Fig. 7.18). Il consiste à appliquer des impacts de laser non confluent sur toute la surface de l'œdème. Des impacts de 100 μ m et de 0,10 seconde sont disposés en quinconce sur toute la

surface de l'œdème maculaire, en épargnant la zone centrale, et en s'aidant de l'OCT. L'intensité à utiliser doit être la plus faible possible, pour obtenir des impacts crème, à peine visibles. L'argon vert est utilisé de préférence au bleu-vert, le krypton est également efficace. Un contrôle est réalisé 4 à 6 mois après la photocoagulation.

S'il était initialement recommandé de se rapprocher du centre de la macula, en épargnant les 500 μ m centraux, la tendance actuelle, compte tenu du risque à long terme d'extension des cicatrices vers la fovéola, est de traiter plus à distance du centre (au maximum à 500 μ m du centre). En cas d'échec, une alternative thérapeutique sera discutée.



Fig. 7.15. Traitement de l'œdème focal.

a. Photographie en couleurs. Œdème focal temporomaculaire entouré d'une couronne d'exsudats. Acuité visuelle : 10/10.
b. Les microanévrismes situés au centre de la couronne d'exsudats sont repérés sur le cliché artériovineux de l'angiographie (à gauche). Ils sont tous localisés en dehors de la macula. Des impacts de 50 µm (jaunes) sont focalisés sur les microanévrismes, puis des impacts de 100 µm non confluentes sont disposés en quinconce sur toute la zone d'œdème focal.

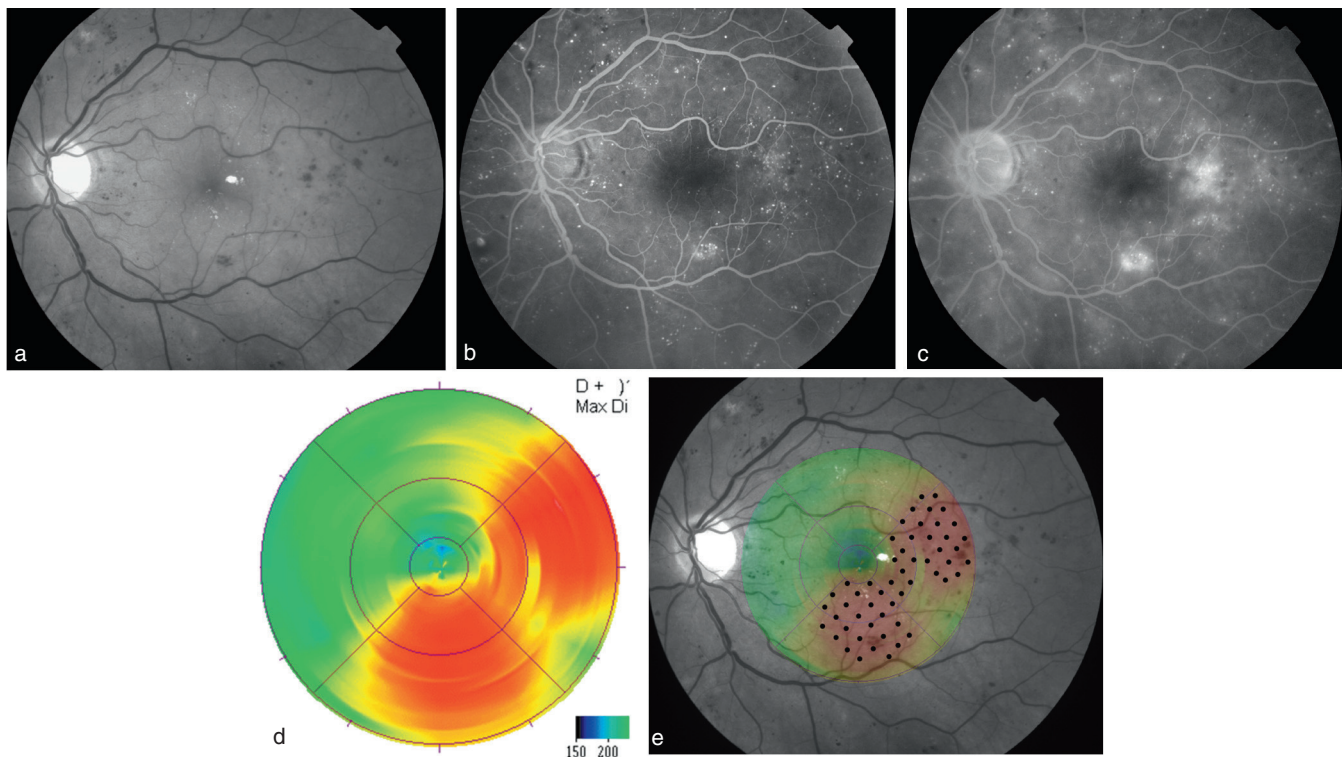


Fig. 7.16. Traitement d'un œdème maculaire focal sans exsudat.

a. Photographie anérythre : nombreuses hémorragies rétiniennes au pôle postérieur et quelques exsudats à proximité du centre de la macula.
b et c. Temps artériovineux et tardif de l'angiographie : diffusion à partir de microanévrismes localisés en temporal et en inférieure de la macula.
d. La cartographie maculaire objective un épaissement maculaire modéré prédominant dans les régions temporale et inférieure du pôle postérieur sans atteinte centro-fovéolaire.
e. Le traitement par laser en grid est réalisé au niveau des zones d'épaississement maculaire repérées en OCT.

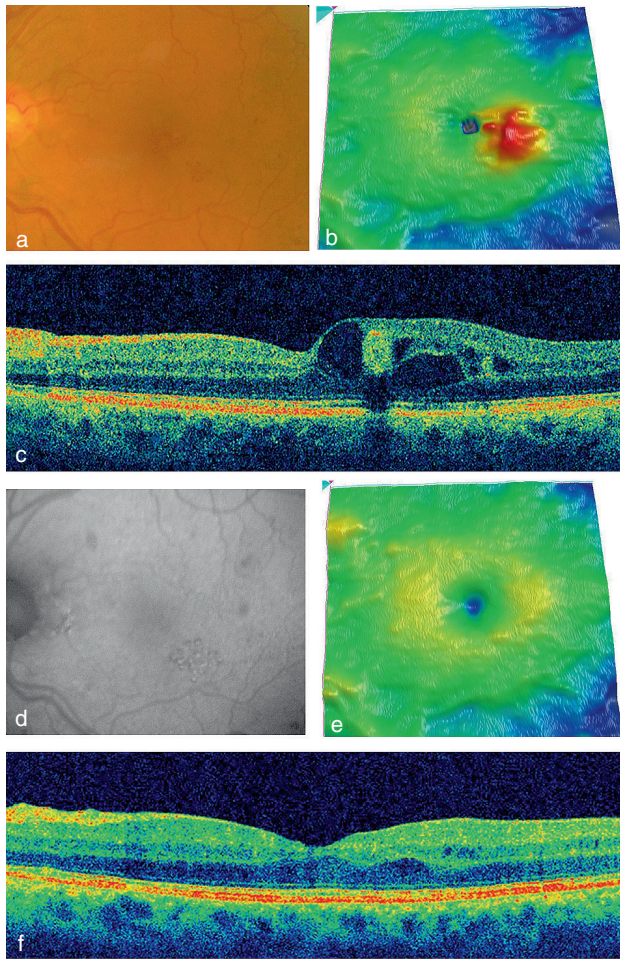


Fig. 7.17. Traitement par laser d'un œdème maculaire focal modéré sans atteinte centrale.

a. Photographie couleur : quelques microanévrismes.
 b. Cartographie maculaire objectivant un épaississement localisé en temporal de la fovea.
 c. Coupe OCT montrant un épaississement temporo-fovéolaire avec deux kystes de grande taille dans les couches internes et externes de la rétine. Un traitement par laser localisé est réalisé.
 d. Cliché en autofluorescence permettant d'objectiver les cicatrices de laser.
 e. Cartographie maculaire montrant la disparition de l'épaississement maculaire.
 f. Coupe OCT horizontale : disparition de l'œdème maculaire, il ne reste que quelques micro-kystes. Réapparition d'une dépression fovéolaire normale.

Les nouvelles « tendances »

- La photocoagulation directe des microanévrismes ne semble pas être indispensable à l'efficacité du traitement de l'œdème focal. En effet, des impacts de laser focalisés sur l'épithélium pigmentaire sans traiter directement les microanévrismes, ou l'utilisation des lasers krypton ou diode non absorbés par l'hémoglobine des microanévrismes, sont également efficaces pour traiter l'œdème maculaire focal [66]. Toutefois, le débat reste ouvert, certains auteurs conseillant de continuer à photocoaguler les microanévrismes [67].
- La photocoagulation « *subthreshold* » ou « invisible » au laser diode : une tendance actuelle est également d'utiliser l'intensité la plus faible possible pour les impacts de laser, qu'ils soient réalisés au laser argon classique, ou au laser diode (infrarouge) avec micropulses

(photocoagulation « *subthreshold* » ou « invisible »). L'intensité utilisée est située juste en dessous de celle entraînant un impact de laser à peine visible. Les résultats des études montrent une efficacité relativement comparable au laser traditionnel, avec une diminution des effets secondaires (microscotomes paracentraux, extension des cicatrices...) [68, 69]. L'inconvénient de cette technique réside surtout dans la difficulté à réaliser ce traitement, compte tenu du manque de visibilité immédiate de ces impacts.

Mode d'action

Le mode d'action du laser pour traiter l'œdème maculaire est inconnu. Plusieurs hypothèses sont avancées :

- la photocoagulation de l'œdème focal permettrait d'occlure les microanévrismes et les capillaires dilatés, l'hémoglobine absorbant fortement la radiation. Ce mécanisme n'est probablement pas le seul : on a vu l'efficacité du laser diode ou krypton pour traiter l'œdème focal. Il s'ajouterait un effet sur l'épithélium pigmentaire, augmentant sa capacité de réabsorption liquidienne;
- la photocoagulation permettrait la destruction de cellules de l'épithélium pigmentaire déficientes et leur remplacement par des cellules saines [60]; ce mécanisme permettrait la restauration d'une barrière hématorétinienne externe efficace [70];
- une autre hypothèse serait que la photocoagulation, en détruisant des photorécepteurs fort consommateurs d'oxygène, augmente l'oxygénation des couches rétiniennes internes et diminue le flux sanguin maculaire par autorégulation [56];
- une dernière hypothèse est que la photocoagulation de l'épithélium pigmentaire permettrait la libération d'un facteur vasoprolifératif, inducteur d'une prolifération endothéliale au niveau des capillaires rétiens et d'une restauration de leur compétence [71].

Indications

Le traitement par laser reste le traitement de référence de l'œdème maculaire diabétique. Avant de traiter l'œdème maculaire, on doit néanmoins se souvenir de plusieurs points :

- le traitement de l'œdème maculaire est rarement urgent, surtout s'il s'agit d'un œdème maculaire diffus. Un délai de 4 à 6 mois avant de traiter permet de juger de l'évolution spontanée de l'œdème ou de sa réponse à une amélioration de l'équilibre glycémique ou tensionnel ou de la fonction rénale. Après une chirurgie récente de la cataracte, ou une photocoagulation panrétinienne réalisée récemment, la photocoagulation de l'œdème maculaire peut être retardée de 6 mois à 1 an, car ces deux circonstances peuvent engendrer des œdèmes maculaires transitoires;
- avant de traiter l'œdème maculaire, il faut toujours mettre en balance le bénéfice que l'on attend du traitement et les risques de ce traitement, en particulier lorsque les lésions à traiter sont proches du centre de la macula. Il paraît prudent de ne pas traiter des lésions à moins de 750 µm du centre de la macula (c'est-à-dire schématiquement à 1/2 diamètre papillaire), lorsque la vision est supérieure ou égale à 0,5 P2.

Ainsi, les indications suivantes peuvent être retenues (cf. encadré ci-dessous) :

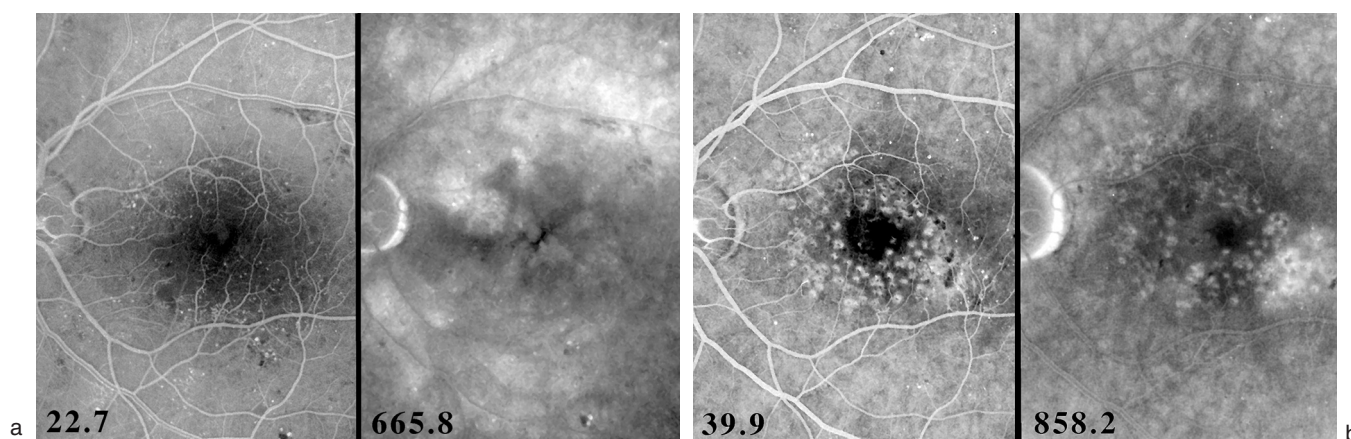


Fig. 7.18. Traitement en quinconce de l'œdème maculaire diffus.

a. Les diffusions à partir des capillaires maculaires dilatés et de quelques microanévrismes (à gauche) sont responsables d'un œdème maculaire cystoïde avec logette centrale (à droite). L'acuité visuelle est de 0,4 P4.

b. Une photocoagulation en quinconce périfovéale a été appliquée, permettant une disparition de l'œdème maculaire cystoïde et une stabilisation de l'acuité visuelle.

- un traitement par laser doit être envisagé devant tout œdème maculaire modéré ou sévère (c'est-à-dire menaçant ou atteignant le centre de la fovéa). Devant un œdème maculaire minime, il n'y a pas d'indication à un traitement par laser du fait de l'absence de risque visuel à ce stade; en revanche, une intensification du contrôle des facteurs systémiques, notamment de l'hypertension artérielle, doit être réalisée, dans un but de prévention secondaire;
- devant un œdème maculaire *focal* ou *mixte* modéré ou sévère, la conduite thérapeutique est simple, car la photocoagulation focale est toujours indiquée, quelle que soit l'acuité visuelle (sauf si les microanévrismes responsables de l'œdème focal sont très près du centre de la macula);
- devant un œdème maculaire *diffus* pur (généralement sévère), on peut se donner un délai de 4 à 6 mois pour suivre l'évolution de cet œdème maculaire pendant l'intensification du traitement médical, voire plus en cas de chirurgie récente de la cataracte ou PPR récente, avant de le traiter par laser en grid sur toute la zone épaissie, en épargnant bien sûr la zone centrale;
- enfin, certains œdèmes maculaires diffus (œdème maculaire diffus des diabétiques de type 1, œdème maculaire tractionnel...) ne relèvent pas d'un traitement par laser maculaire (cf. chapitre 6).

Indications d'un traitement par laser maculaire

- Œdème maculaire focal ou mixte modéré ou sévère (Fig. 7.19).
- Œdème maculaires diffus modéré ou sévère : À discuter et sans urgence : (importance du traitement médical en première intention).

Ne sont pas des indications de traitement par laser maculaire :

- œdème maculaire minime (surveillance ophtalmologique, intensification du contrôle des facteurs systémiques);
- œdème maculaire diffus des diabétiques de type 1 (surveillance ou injection d'anti-VEGF, cf. chapitre 6);
- œdème maculaire tractionnel (vitrectomie);
- œdème maculaire associée à une maculopathie ischémique importante (abstention thérapeutique).

Effets secondaires

Des complications de la photocoagulation ont été décrites : scotomes paracentraux [72-74], impacts fovéolaires accidentels, néovascularisation choroïdienne développée à partir d'une cicatrice de photocoagulation [75, 76]. Ces complications devraient être évitées par l'application d'impacts de faible intensité, en évitant les temps d'exposition courts et les spots de trop petite taille. Une extension progressive des cicatrices de photocoagulation dans la foveola, entraînant une baisse visuelle sévère, a également été décrite [77], de même que le développement de fibrose sous-maculaire à partir de cicatrices de photocoagulation maculaire [78].

● Traitement par corticoïdes de l'œdème maculaire

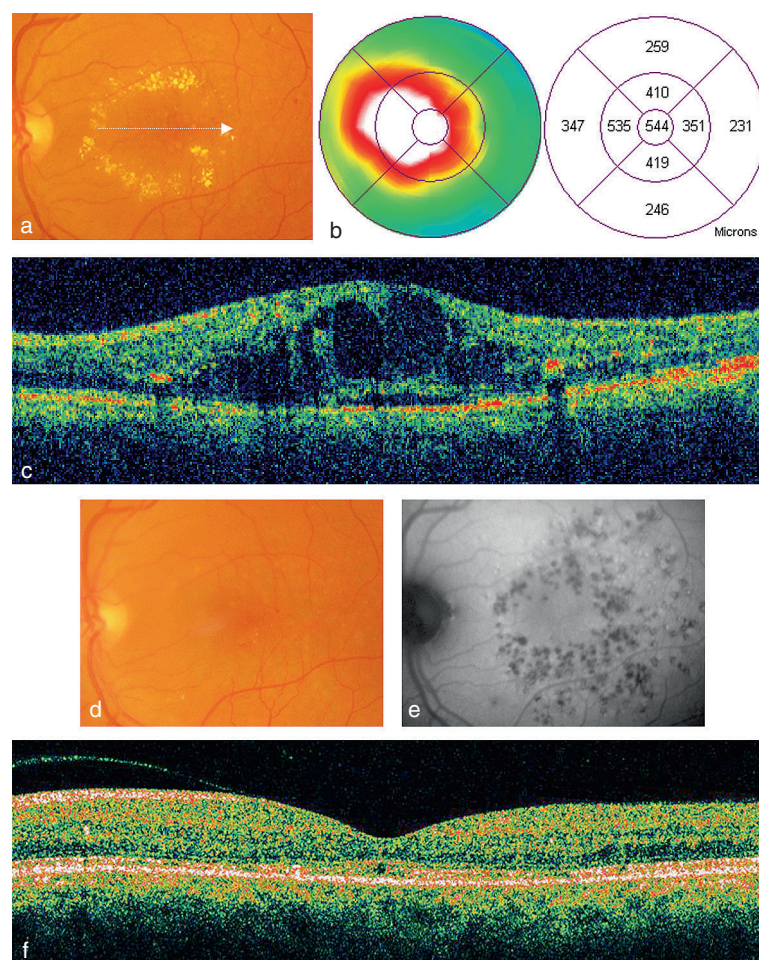
Les injections intravitréennes d'acétonide de triamcinolone ont été depuis quelques années proposées pour traiter les œdèmes maculaires diabétiques réfractaires au traitement par laser. L'intérêt de l'injection intravitréenne (IVT) est d'obtenir une concentration locale de médicament à la fois plus élevée et prolongée par rapport à l'administration intraveineuse, tout en limitant les effets secondaires systémiques, ce qui est particulièrement important dans le diabète.

Mode d'action

Les corticoïdes agiraient sur l'œdème maculaire diabétique par différents modes d'actions : une diminution des médiateurs de l'inflammation (interleukines 5, 6, 8, prostaglandines, interféron α , TNF), une diminution de l'expression du VEGF, une réduction de la perméabilité capillaire rétinienne en augmentant l'activité et/ou la densité des systèmes de jonction intercellulaires au niveau de l'endothélium des capillaires rétiniens [79, 80].

Mode d'administration

L'acétonide de triamcinolone, sous sa forme commercialisée en France, Kenacort® (Bristol-Myers Squibb, Paris France, Kenalog® aux USA), contenant un conservateur, est le corticoïde le plus communément injecté, hors AMM, en injection intravitréenne de 4 mg (0,1 mL).



► **Fig. 7.19.** Traitement par laser d'un œdème maculaire mixte focal et diffus sévère.

a. Photographie couleur montrant un œdème maculaire avec des exsudats en couronne autour de la fovéa.

b. Cartographie maculaire, épaissement de toute la région centro-maculaire.

c. Coupe OCT horizontale, épaissement maculaire avec plusieurs kystes centro-maculaires et un petit décollement séreux rétinien. Une photocoagulation en grid est réalisée.

d. Photo couleur huit mois plus tard. Disparition des exsudats.

e. Cliché en autofluorescence objectivant des cicatrices de photocoagulation.

f. Coupe OCT horizontale montrant la disparition de l'œdème maculaire.

Le choix de la dose à injecter en intravitréen est néanmoins empirique. Jonas et coll. injectent 20 mg de triamcinolone après filtration de l'alcool benzoïque [81].

Les études les plus récentes comparant plusieurs doses de triamcinolone, suggèrent une efficacité dose-dépendante [62, 82] et surtout des effets secondaires plus fréquents avec les doses les plus élevées [62, 83]. Cependant la durée d'action semble plus longue avec les doses les plus élevées [83, 84].

Efficacité

Plusieurs études randomisées ont maintenant clairement démontré l'efficacité des injections intravitréennes d'acétonide de triamcinolone pour réduire l'œdème maculaire et améliorer l'acuité visuelle, au moins dans le court terme [81, 85-89]. Près de 90 % des patients sont répondeurs. Un gain moyen d'acuité visuelle de 2 lignes de l'ETDRS est observé à 3 mois, avec néanmoins une importante variabilité inter-individuelle, mais l'effet sur l'acuité visuelle n'est plus significatif à 6 mois. La réduction moyenne de l'épaississement maculaire est de l'ordre de 85 % à 3 mois, elle est encore significative à 6 mois, mais ne l'est plus quelques semaines plus tard [85].

L'effet de la triamcinolone est donc limité dans le temps, les injections doivent être répétées tous les 4 à 6 mois. Les injections ne seront répétées qu'en cas d'amélioration anatomique et d'amélioration fonctionnelle ressentie par le patient après l'injection précédente, et en l'absence d'effets secondaires sévères. En cas d'injections itératives chez un patient répondeur, il semble exister une bonne reproductibilité de l'effet, tant en terme de réduction de l'épaisseur maculaire, qu'en gain d'acuité visuelle (à condition d'opérer la cataracte induite par les corticoïdes) (Malvitte *et al*, soumis).

L'efficacité à long terme, après des injections répétées de triamcinolone, semble se maintenir. Après 2 ans de suivi, Gillies et coll., dans une étude randomisée évaluant l'effet de la triamcinolone versus placebo sur des œdèmes maculaires réfractaires au traitement par laser, ont observé une amélioration de l'acuité visuelle de plus de 5 lettres dans 56 % des yeux traités par IVT de 4 mg de triamcinolone contre 26 % des yeux traités par placebo. L'amélioration moyenne de l'acuité visuelle était de 5,7 lettres sur l'échelle ETDRS dans le groupe traité par IVT de triamcinolone par rapport au groupe placebo [88]. L'effet bénéfique se maintient dans ces

yeux après 5 ans de suivi [90]. Ces résultats semblent contradictoires avec ceux du DRCR Net qui, dans une étude randomisée, a comparé le traitement par laser aux injections intravitréennes itératives de 1 ou de 4 mg de triamcinolone [62]. Après 4 mois, l'acuité visuelle était meilleure dans le groupe traité par 4 mg de triamcinolone versus 1 mg ou traitement par laser. Mais, après 2 ans de suivi, l'acuité visuelle moyenne était meilleure dans le groupe traité par laser que dans ceux traités par triamcinolone. Les auteurs concluent à une supériorité du laser sur la triamcinolone pour traiter l'œdème maculaire diabétique, avec moins d'effet secondaire. Néanmoins, ont été inclus dans cette étude, des patients ayant un œdème maculaire diabétique éligible au laser, et dans un grand nombre de cas, de type focal. Cette étude souligne donc le fait que le laser garde sa place dans le traitement de l'œdème maculaire diabétique, et que la triamcinolone ne doit être envisagée qu'en cas d'échec du laser.

Effets secondaires

Une hypertension oculaire supérieure à 25 mmHg est notée dans 35 à 40 % des cas en fonction des séries. Elle est contrôlée médicalement dans la très grande majorité des cas. Environ 1 à 2 % des yeux nécessitent une chirurgie filtrante. Un test aux collyres à la dexaméthasone peut être utile avant l'injection pour détecter les patients très susceptibles aux corticoïdes, qui risquent de présenter une hypertension très sévère. Une tension oculaire basale inférieure à 15 mmHg est un élément rassurant.

Une chirurgie de la cataracte est nécessaire dans plus de 50 % des yeux injectés, après 2 ans de suivi [62, 88].

La prévalence de l'endophtalmie infectieuse était de 0,5 à 1 % selon les premières séries. Une étude récente suggérerait un taux d'endophtalmie plus faible (0,05 % sur 1378 IVT), avec l'utilisation de seringues de triamcinolone sans conservateur, préréplées, sans antibioprophylaxie préopératoire (protocoles DRCRnet et SCORE) [91].

Indications

– Une injection intravitréenne de triamcinolone peut être indiquée devant un œdème maculaire diffus ou mixte, réfractaire au traitement par laser, en l'absence de contre-indications (glaucome avéré, hypertension oculaire non contrôlée, antécédent infectieux notamment herpétique...), lorsque l'acuité visuelle est inférieure à 5/10 (Fig. 7.20). D'une façon générale, il est recommandé de proposer ce traitement aux patients motivés, décidés à prendre en charge leur diabète et les facteurs de risque associés (hypertension artérielle...) pour espérer ne pas avoir à injecter indéfiniment et obtenir une guérison spontanée de l'œdème maculaire après quelques injections. En effet, il faut bien noter que les IVT de triamcinolone représentent un traitement suspensif, et non curatif de l'œdème maculaire.

– Dans certaines circonstances, une injection de triamcinolone peut être proposée en première intention : en cas d'œdème maculaire diffus sévère associé à une rétinopathie diabétique proliférante nécessitant une PPR en urgence risquant de majorer l'œdème maculaire, l'injection initiale de triamcinolone peut permettre de faire la PPR dans de meilleures conditions.

– Une injection intravitréenne de triamcinolone peut être réalisée lors de la chirurgie de cataracte, en fin d'intervention, en cas de cataracte associée à un œdème maculaire majeur, afin d'éviter l'aggravation de celui-ci par l'intervention.

Autres modalités d'administration de la triamcinolone associée au laser maculaire

Trois études ont évalué l'intérêt d'un traitement par laser maculaire combiné à l'injection intravitréenne de triamcinolone chez des patients présentant un œdème maculaire diabétique [92-94]. Les protocoles diffèrent, en particulier le délai entre l'injection de triamcinolone et le laser. Dans l'étude de Kang et coll., comparant injection intravitréenne de 4 mg de triamcinolone seule ou suivie d'un grid maculaire 3 semaines après l'injection, l'acuité visuelle à 3 et 6 mois était meilleure dans le groupe combiné ; en revanche, les deux autres études n'ont pas mis en évidence d'effet bénéfique du traitement combiné.

Par ailleurs, deux études ont comparé l'effet d'une injection intravitréenne et d'une injection sous-ténonienne d'acétonide de triamcinolone pour l'œdème maculaire diabétique. Les deux études ont montré une plus grande efficacité des injections intravitréennes à 3 mois, mais sans différence à 6 mois [95, 96]. Il faut noter que les injections sous-ténoniennes exposent à un passage systémique plus important des corticoïdes qui peut être néfaste pour l'équilibre du diabète.

Nouvelles molécules

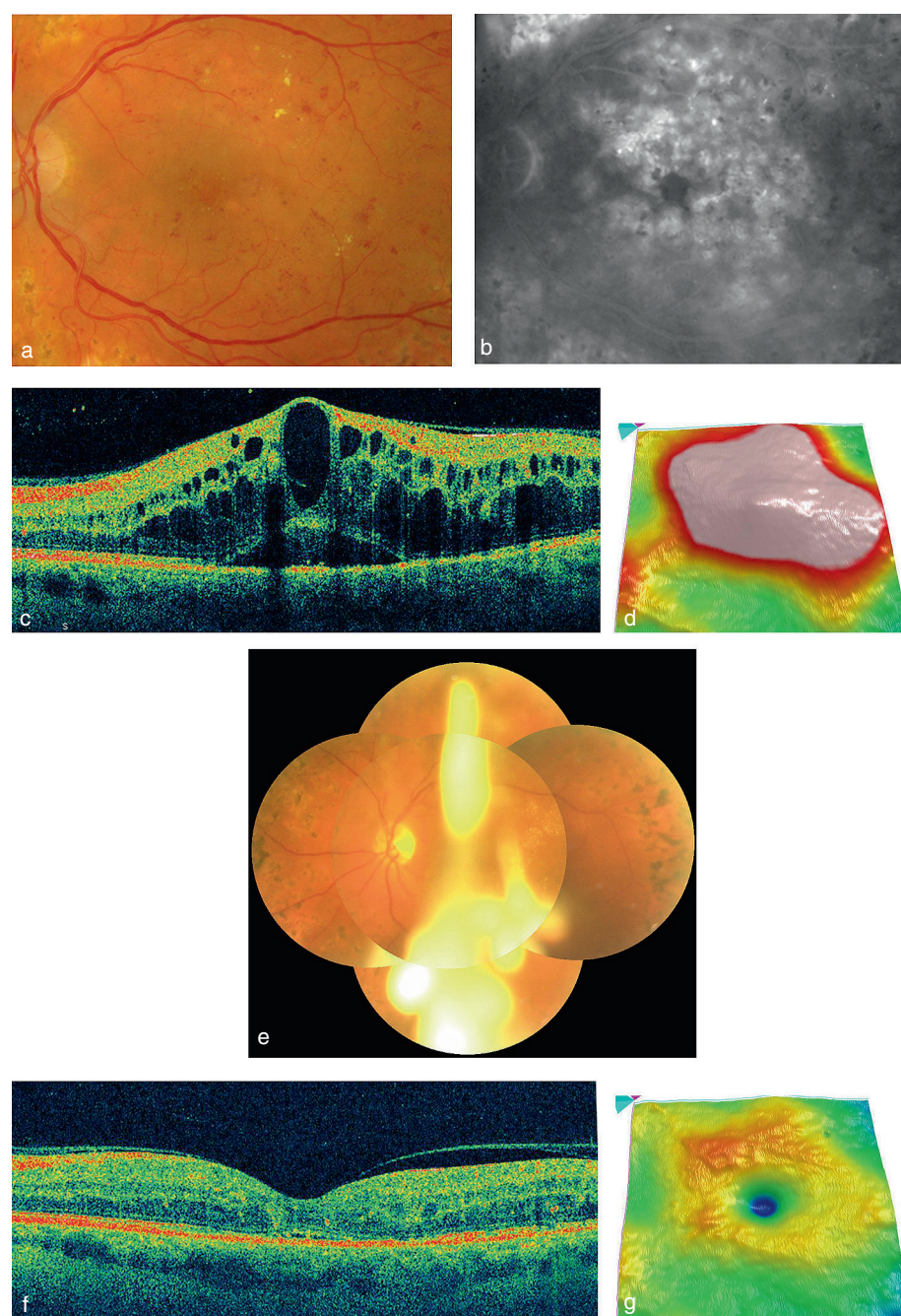
Le Posurdex®, dexaméthasone dans un dispositif biodégradable injecté (Allergan), est en cours d'essai de phase III. L'essai de phase III du Medidur®, implant non biodégradable de fluocinolone injecté (Alimera/pSivida), est terminé et les premiers résultats avec 2 ans de suivi sont attendus. L'étude de phase I du I-Vation TA®, implant non biodégradable recouvert de triamcinolone et « vissé » à travers la sclère (Surmodics), a donné des résultats encourageants. Enfin, l'essai clinique de phase I du Nova63035, émulsion injectable unique permettant une libération prolongée d'une prodrogue de corticostéroïdes pendant une période de 6 à 9 mois (Novagali Pharma), est en cours aux États-Unis.

● Traitement par injections intravitréennes d'anti-VEGF

Compte tenu du rôle probable que joue le VEGF dans la rupture de la barrière hématorétinienne au cours du diabète, les anti-VEGF sont proposés pour le traitement de l'œdème maculaire diabétique. Quatre molécules anti-VEGF en injections intravitréennes sont évaluées : le Pegaptanib (Macugen®, Pfizer), le Ranibizumab (Lucentis®, Novartis), le Bevacizumab (Avastin®, Roche), et le VEGF-trap (Regeneron).

Pegaptanib sodium (Macugen®)

Le Pegaptanib est un aptamer antagoniste spécifique de l'isoforme 165 du VEGF. Il se lie au VEGF 165, le séquestre, et prévient l'activation du récepteur du VEGF. Il a été évalué dans une étude de phase II (Macugen diabetic retinopathy study group) pour traiter l'œdème maculaire diabétique [97]. Dans cette étude randomisée,



► **Fig. 7.20.** Traitement d'un œdème maculaire diffus par injection intravitréenne d'acétonide de triamcinolone.

a. Photographie couleur : nombreuses hémorragies rétiniennes et quelques exsudats.

b. Cliché tardif de l'angiographie montrant un œdème maculaire cystoïde.

c et d. Important épaissement maculaire avec nombreux kystes intrarétiniens dans les couches internes et externes de la rétine et décollement séreux rétinien. Après échec du traitement par laser grid, l'indication d'une injection intravitréenne de triamcinolone est posée.

e. Panoramique du fond d'œil une quinzaine de minutes après l'injection intravitréenne de triamcinolone : la triamcinolone a fusé dans le vitré, puis sédimentera dans la région inférieure.

f et g. Trois semaines après l'injection intravitréenne de triamcinolone, l'œdème maculaire a totalement régressé. L'acuité visuelle est de 5/10 P2.

172 patients présentant un OM diabétique atteignant le centre de la macula, ont reçu des injections intravitréennes de 0,3, 1 ou 3 mg de Macugen®, ou une injection fantôme, toutes les 6 semaines pendant 12 semaines, puis, selon l'évaluation, pendant les 18 semaines supplémentaires. Les meilleurs résultats ont été obtenus avec la dose de 0,3 mg; à 36 semaines, soit 6 semaines après la dernière injection, 34 % des patients traités par 0,3 mg de

Macugen® avaient une amélioration de l'acuité visuelle de 2 lignes ou plus sur l'échelle de l'ETDRS contre 10 % pour le groupe placebo ($p = 0,003$). Ces mêmes patients ont présenté une diminution moyenne de l'épaisseur rétinienne maculaire en OCT de 68 μm contre 4 μm pour le groupe placebo ($p = 0,02$). Enfin, les patients traités par Macugen® ont eu moins besoin de traitement par laser additionnel. Une étude de phase III est en cours.

Ranibizumab (Lucentis®)

Le ranibizumab est un fragment d'anticorps monoclonal recombinant humanisé qui se lie à toutes les isoformes du VEGF. Les résultats de deux études de phase II ont été publiés. L'étude RESOLVE, menée par le laboratoire Novartis, est une étude multicentrique randomisée en trois bras, qui a évalué la tolérance et l'efficacité du ranibizumab pour l'œdème maculaire diabétique. 151 patients ayant un œdème maculaire atteignant la région centrale, ont reçu soit des injections mensuelles de ranibizumab (0,3 mg ou 0,5 mg), soit des injections simulées pendant 12 mois, et un traitement par laser maculaire après 3 mois si nécessaire (résultats présentés à l'American Academy of Ophthalmology, Dallas, 2008). Le traitement par ranibizumab a permis une diminution de l'épaisseur maculaire et une amélioration de l'acuité visuelle progressives tout au long de l'étude. Après un suivi de 12 mois, le gain moyen d'acuité visuelle était de 7,8 ($\pm$ 7,7) lettres chez l'ensemble des patients traités par ranibizumab contre 0,1 ($\pm$ 9,8) lettres dans le groupe contrôle ($p < 0,0001$). La diminution moyenne d'épaisseur maculaire centrale était de 194,2 ($\pm$ 135,1) μ m chez les patients traités par ranibizumab et 48,4 ($\pm$ 153,4) μ m dans le groupe contrôle ($p < 0,0001$). Le nombre moyen d'injections a été de $10 \pm 2,5$ dans le groupe traité contre $8,9 \pm 3,5$ dans le groupe contrôle. Une étude de phase III, l'étude RESTORE, est en cours, comparant l'effet du Lucentis à celui du laser seul ou combiné au ranibizumab.

Dans l'étude Ranibizumab for Edema of the macula in diabetes (READ-2) menée par Genentech, 126 patients ayant un œdème maculaire diabétique atteignant la région centrale ont été randomisés soit pour 4 injections de ranibizumab à 0, 1, 3 et 5 mois (groupe 1), soit pour un traitement par laser (groupe 2), soit pour l'association d'un traitement par laser et 2 injections de ranibizumab à 0 et 3 mois (groupe 3). Les meilleurs résultats à 6 mois ont été observés dans le groupe 1 avec une amélioration moyenne de l'acuité visuelle de 7,24 lettres contre respectivement - 0,43 et + 3,8 pour les groupes 2 et 3. L'épaississement maculaire a été réduit de 50 %, 33 % et 45 % respectivement dans les 3 groupes. Dans les deux études, le traitement a été bien toléré.

Bevacizumab (Avastin®) (Fig. 7.21)

Le bevacizumab est un anticorps monoclonal recombinant humanisé entier, qui se lie à toutes les isoformes du VEGF. Dans l'étude du Diabetic Retinopathy Clinical Research Network [98], les patients traités par 2 injections de bevacizumab à 6 semaines d'intervalle (1,25 mg ou 2,5 mg) ont présenté une réduction plus importante de l'épaisseur maculaire centrale à 3 semaines, mais pas à 3 mois, et ont gagné une ligne supplémentaire d'acuité visuelle à 3 mois par rapport aux patients traités par laser.

La plus grosse série évaluant l'effet du bevacizumab sur l'œdème maculaire diabétique est rétrospective et rapporte les résultats des injections d'Avastin® (1,25 ou 2,5 mg) dans 110 yeux [99]. 20,5 % des yeux ont nécessité 2 injections et 7,7 % 3 injections. Après un suivi moyen de 6 mois, 55 % des yeux présentaient une amélioration de l'acuité visuelle, et l'épaisseur rétinienne maculaire était passée de 387 ± 183 μ m à 276 ± 108 μ m. Après

24 mois de suivi, le nombre moyen des injections était de (5,8) (extrêmes : 1-15 injections). L'acuité visuelle et l'épaisseur maculaire sont restées stables ou se sont améliorées dans la plupart des cas [100]. Il n'y avait pas de différence d'effet entre les 2 doses, ce qui est confirmé par l'étude randomisée de Lam et coll. [101]. Enfin, Soheilian et coll. n'ont pas démontré d'intérêt à associer bevacizumab et triamcinolone [102].

Autres molécules

Le VEGF Trap (administré par voie intravitréenne), qui est un fragment d'anticorps humain associé à des domaines du récepteur du VEGF qui se lie avec une haute affinité à toutes les isoformes du VEGF-A, et la rapamycine (administrée par voie sous-conjonctivale), qui est un macrolide ayant une action anti-inflammatoire, immuno-suppressive et anti-proliférative, sont en cours d'évaluation.

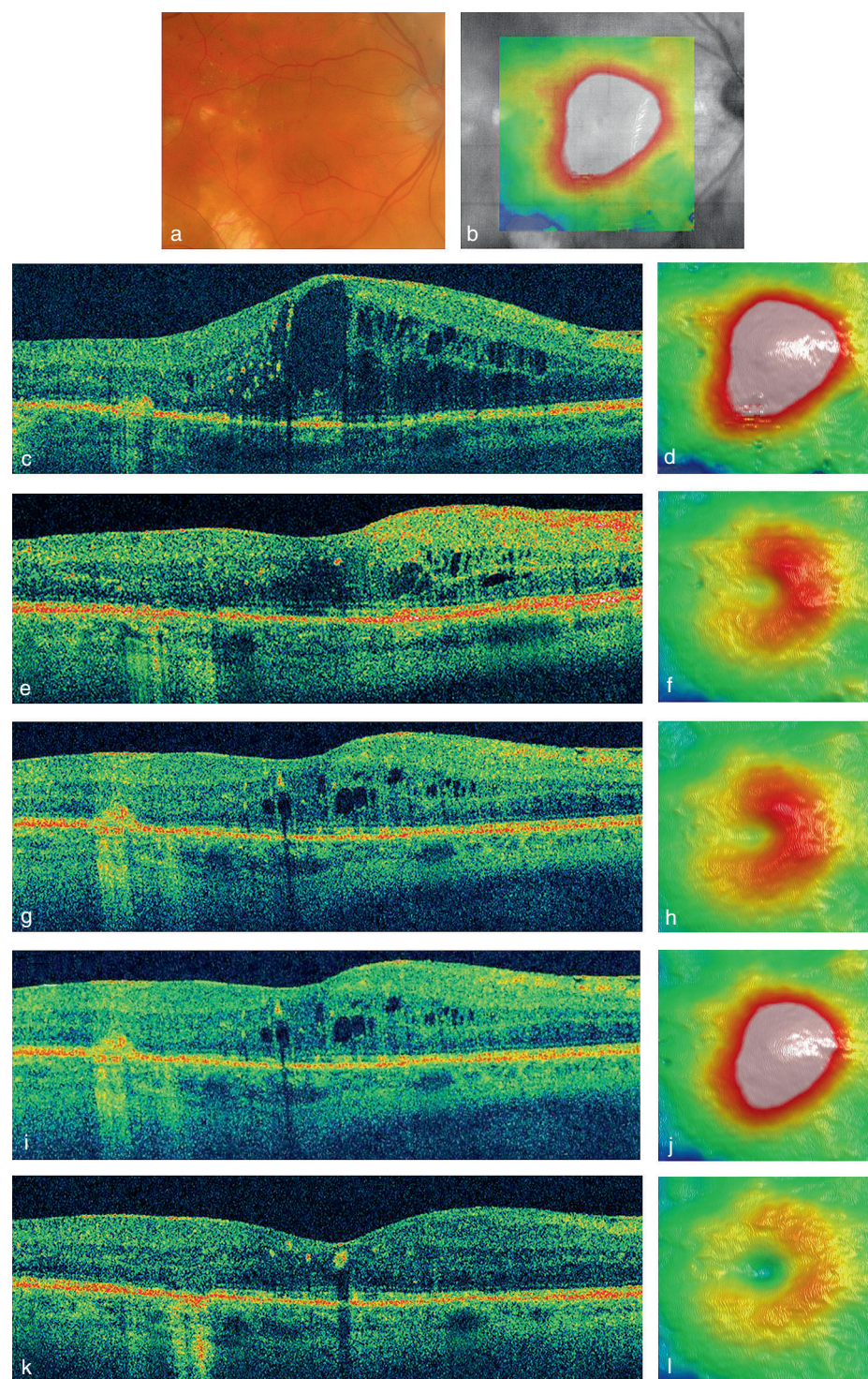
De l'ensemble de ces études, il paraît évident que les anti-VEGF ont une efficacité sur l'œdème maculaire diabétique, pour améliorer l'acuité visuelle et réduire l'épaisseur maculaire. Néanmoins, leur effet est moins rapide que celui de la triamcinolone, et se fait au prix d'injections répétées, mais sans effet secondaire majeur, mis à part les complications éventuelles liées aux injections intravitréennes itératives. Leur place exacte, ainsi que leur indication précise au sein de l'arsenal thérapeutique de l'œdème maculaire diabétique reste à définir. Il est probable qu'ils trouveront leur meilleure place en association avec d'autres thérapeutiques comme le laser.

● Vitrectomie

Lewis et Van Effenterre ont été les premiers à rapporter les résultats de la chirurgie sur les œdèmes maculaires diabétiques tractionnels [103, 104]. L'intervention consiste en une vitrectomie associée à un pelage du cortex vitréen postérieur. Lewis a rapporté les résultats de la vitrectomie sur 10 yeux porteurs d'un œdème maculaire diffus associé à une hyaloïde postérieure épaissie étendue : après un suivi moyen de 16 mois, l'œdème maculaire s'était résorbé dans 8 yeux, et l'acuité visuelle s'était améliorée dans 6 yeux [103]. Van Effenterre a rapporté les résultats de la vitrectomie sur une série rétrospective de 22 yeux porteurs d'un œdème maculaire diabétique : l'œdème maculaire s'est résorbé dans 12 yeux, et s'est amélioré dans 10 ; l'acuité visuelle s'est améliorée dans 19 yeux [104]. La plus grande série est celle de Pendergast *et al.* [105]. Il s'agit d'une étude rétrospective de 55 yeux avec un suivi moyen de 23 mois. Après vitrectomie, ils retrouvaient un gain d'au moins deux lignes d'AV sur 27 yeux (49 %), une AV stable pour 23 globes (42 %), et une perte d'au moins 2 lignes pour 5 globes (9 %). L'auteur décrit une diminution clinique de l'œdème maculaire cystoïde chez 52 patients (95 %) et la disparition totale de celui-ci pour 45 yeux (92 %).

D'autres séries ont confirmé le résultat bénéfique de la vitrectomie sur ces œdèmes maculaires tractionnels du diabétique (Fig. 7.22 et 7.23, Tab. 7.5) [105-107]. Le pronostic fonctionnel est d'autant meilleur que la vitrectomie est réalisée précocément [107].

Peu d'études ont évalué spécifiquement les résultats de la vitrectomie pour les œdèmes maculaires diabétiques associés à une membrane épimaculaire (Fig. 7.24).



► **Fig. 7.21.** Œdème maculaire diffus réfractaire au traitement par laser traité par injection intravitréenne d'anti VEGF. Patient diabétique de type 2, âgé de 64 ans dont le diabète a été découvert récemment. Décompensation rapide de la rétinopathie diabétique après prise en charge de son diabète. Le patient présente une rétinopathie diabétique non proliférante sévère associée à un volumineux œdème maculaire bilatéral, pour lequel il a déjà été traité par laser. Il a un glaucome chronique à angle ouvert traité. À l'œil droit, l'acuité visuelle est de 2/10.

a. Photographie couleur : les cicatrices de photocoagulation sont à peine visibles.

b, c et d. Volumineux œdème maculaire cystoïde avec nombreux kystes intrarétiniens. L'hémoglobine glyquée est à 6,7 %, l'hypertension artérielle est équilibrée à 120/75, deux injections intravitréennes d'Avastin sont réalisées distantes chacune de six semaines.

e et f. Examen OCT six semaines après la deuxième injection. L'acuité visuelle est de 3/10. L'épaississement maculaire a très nettement régressé, et il persiste un épaississement en nasal de la fovéa. Une troisième injection d'Avastin est proposée.

g et h. Contrôle OCT deux mois après la troisième injection : l'acuité visuelle et l'épaississement maculaire sont stables. Pour des raisons personnelles, le patient ne souhaite pas de nouvelle injection.

i et j. Il est revu trois mois plus tard avec une récurrence de son œdème maculaire. L'acuité visuelle est à 2/10 P5 et l'épaississement maculaire est de 613 µm. On décide alors de faire une série de 3 injections mensuelles d'Avastin.

k et l. Contrôle 1 mois après la dernière injection. L'acuité visuelle est de 4/10. L'œdème maculaire a presque totalement régressé. On décide de réinjecter de façon systématique un mois plus tard.

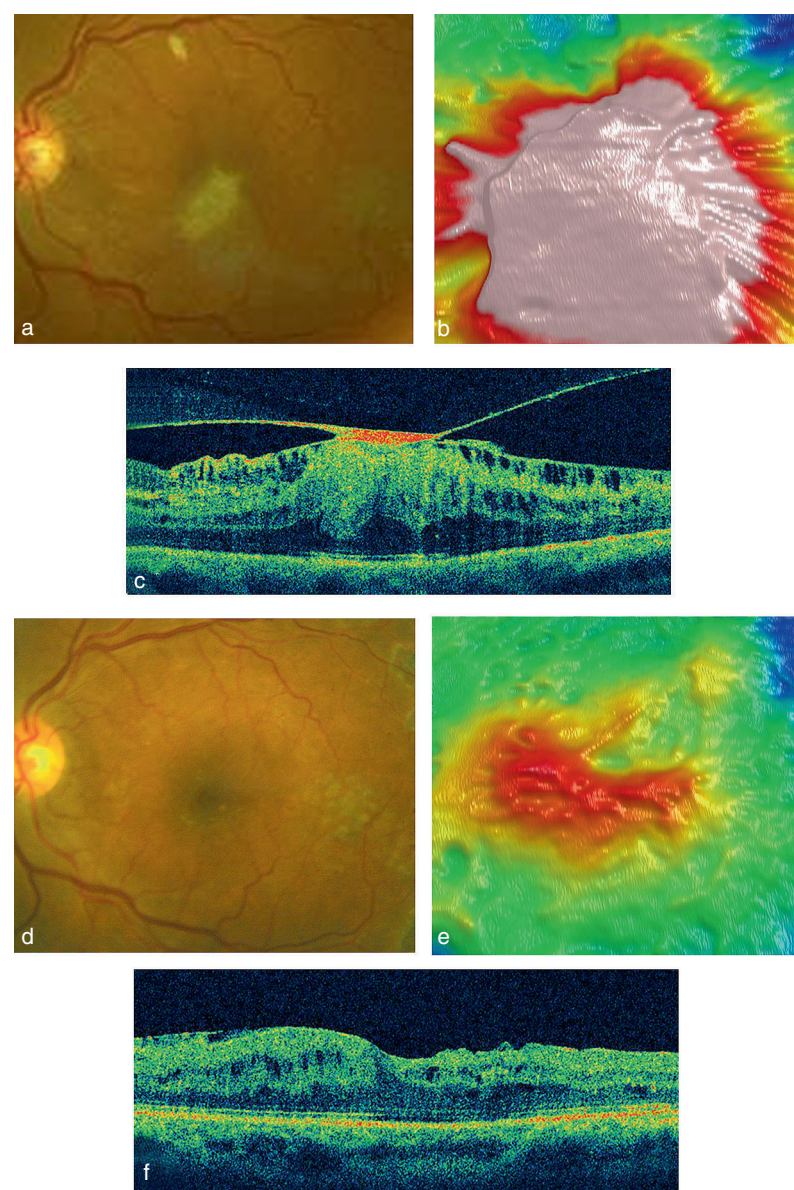
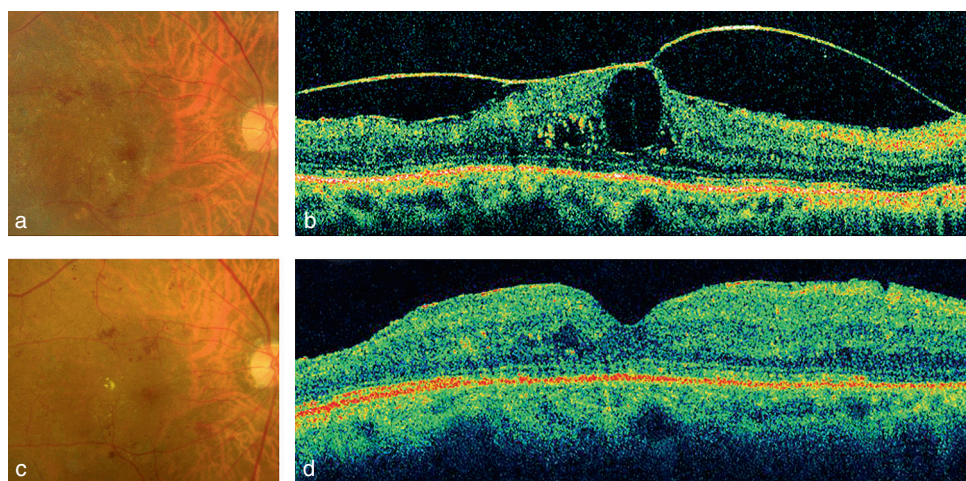


Fig. 7.22. Vitrectomie sur syndrome de traction vitréomaculaire.
a. Photographie couleur : on observe un placard fibreux recouvrant la fovéa.
b. Volumineux épaissement maculaire avec quelques plis rétinien.
c. Coupe OCT horizontale : il existe un décollement partiel de la hyaloïde postérieure qui est très épaisse et adhérente à la fibrose prémaculaire localisée au niveau de la fovéa sur laquelle elle exerce une traction. La rétine est épaisse avec un œdème prédominant dans les couches externes de la rétine associé à des kystes dans les couches internes.
d. Trois mois après vitrectomie, photographie couleur : quelques microanévrismes, aspect satisfaisant du pôle postérieur.
e. Cartographie maculaire : l'épaississement à très nettement régressé, il persiste un épaissement localisé dans la partie inférieure du pôle postérieur.
f. Coupe OCT : l'épaississement maculaire a très nettement régressé. Il persiste quelques kystes intrarétiniens liés à la micro-angiopathie diabétique persistante.

Tableau 7.5
Résultats de la vitrectomie sur les yeux présentant un œdème maculaire diffus associé à une hyaloïde postérieure épaisse et tendue

Études	Nombre d'yeux N	Amélioration AV ≥ 2 lignes N (%)	Amélioration anatomique à l'OCT N (%)	Suivi moyen (mois)	Récidive de l'œdème N (%)
Lewis 1992 [102]	10	6 (60 %)	10 (100 %)	16	0
Van Effenterre 1993 [103]	22	22 (100 %)	19 (86 %)	14	4 (18 %)
Harbour 1996 [106]	7	4 (57 %)	6 (86 %)	12	Non précisé
Pendergast 2000 [104]	55	27 (49 %)	52 (95 %)	23	3 (5 %)
Gandorfer 2000 [105]	10	10 (100 %)	10 (100 %)	16	0
Massin 2003 [107]	7	5 (70 %)	7(100 %)	18	0

AV : acuité visuelle; OM : œdème maculaire.



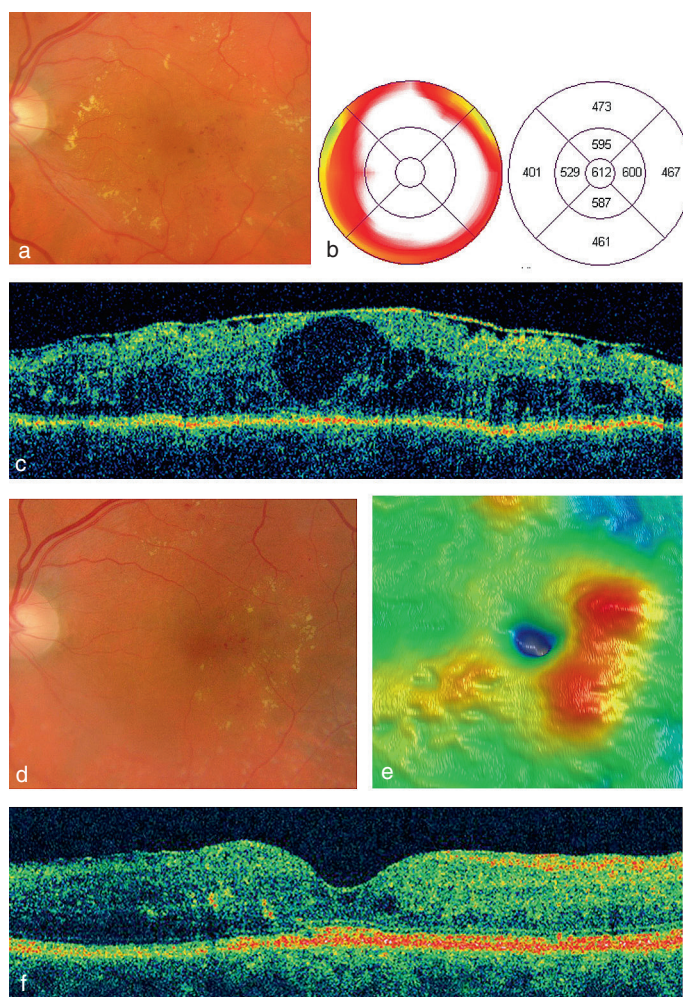
► **Fig. 7.23.** Œdème maculaire compliqué d'un syndrome de traction vitréomaculaire. Traitement par vitrectomie.

a. Photo couleur : aspect brillant de la hyaloïde postérieure dans la région centrale de la macula.

b. Coupe OCT horizontale objectivant une hyaloïde postérieure épaissie et hyper-réflexive, partiellement décollée du pôle postérieur mais restant attachée à la papille, au sommet de la fovéa sur laquelle exerce une traction et en temporal du pôle postérieur. La rétine centrale est épaissie avec un volumineux kyste intrarétinien.

c. Trois mois après vitrectomie, photographie couleur : persistance de quelques hémorragies rétinienues.

d. Diminution de l'épaississement maculaire avec réapparition d'une dépression fovéolaire. L'acuité visuelle est passée de 2/10 P5 à 4/10 P3.



► **Fig. 7.24.** Œdème maculaire diabétique associé à une membrane épimaculaire avant vitrectomie.

a. Photo couleur : membrane épimaculaire associée à quelques hémorragies rétinienues et des exsudats localisés en périphérie du pôle postérieur.

b. Cartographie maculaire objectivant un important épaississement maculaire de tout le pôle postérieur.

c. Épaississement maculaire avec nombreux kystes intrarétiniens et une membrane épimaculaire très nettement visible. L'acuité est de 4/10 P4.

d. Quatre mois après vitrectomie, photographie couleur : persistance de quelques exsudats au pôle postérieur.

e et f. Contrôle OCT : très nette régression de l'épaississement maculaire. Réapparition d'une dépression fovéolaire normale. Il persiste un oedème temporomaculaire. L'acuité visuelle est de 6/10 P2. Un traitement par laser focal complémentaire sera réalisé sur l'oedème résiduel.

Dans une série personnelle, nous avons pu montrer que cette chirurgie était bénéfique, permettant une diminution moyenne significative de l'épaisseur maculaire de 150 µm et une amélioration significative de l'acuité visuelle à 1 an, mais rarement une disparition complète de l'œdème maculaire. Ces résultats sont moins bons qu'après chirurgie de membranes épimaculaires chez les patients non diabétiques. Ceci est dû à la persistance de la microangiopathie diabétique qui continue à évoluer pour son propre compte.

Plusieurs auteurs ont également rapporté leur expérience de la vitrectomie sur des œdèmes maculaires, cette fois non compliqués de traction vitréomaculaire. Les résultats sont plus discutables, ce d'autant qu'il s'agit d'études rétrospectives et non contrôlées [109-112].

Néanmoins, les résultats de cinq études randomisées ont été récemment publiés (Tab. 7.6) [113-117]. Elles ont comparé l'effet de la vitrectomie, associée dans la plupart des cas à un pelage de la limitante interne dans trois cas, et à l'évolution spontanée sur des OM déjà traités par laser dans un cas [115]. Elles n'ont porté que sur un petit nombre de patients, et leurs résultats sont discordants. Seul Yanyali et coll. ont montré sur une étude incluant 24 yeux un résultat très bénéfique de la vitrectomie, tant en terme d'acuité visuelle que de réduction de l'épaisseur maculaire, mais le recul est court, et les patients dans le groupe « laser » n'ont reçu qu'une séance de photocoagulation, ce qui est souvent insuffisant. Stolba *et al.* ont montré une amélioration significative de l'acuité visuelle qui contraste avec un

résultat plus mitigé sur l'épaisseur maculaire. Quant à Thomas et coll. et Patel et coll., ils n'ont pas trouvé de différences significatives entre les deux traitements, avec même pour Patel, une légère supériorité du traitement par laser. Enfin, Kumar *et al.* n'a pas retrouvé de différence significative en terme de bénéfice visuel entre les deux groupes.

Les études randomisées n'ont donc jusqu'à maintenant pas pu démontrer de bénéfice à proposer une vitrectomie pour les œdèmes maculaires diabétiques sans traction associée.

En pratique

Un algorithme de décision thérapeutique pour l'œdème maculaire diabétique est proposé ci-dessous (Fig. 7.25). L'équilibre des facteurs généraux est essentiel dans tous les cas. La vitrectomie est proposée dans les cas d'œdème maculaire tractionnels. Dans les autres cas, le traitement par laser reste le traitement de référence. En cas d'échec du laser, on peut avoir recours aux injections intravitréennes de corticoïdes ou d'anti-VEGF, dont les indications ne sont pas encore clairement codifiées. Néanmoins, les injections intravitréennes d'anti-VEGFs seront préférées chez les sujets jeunes, ce d'autant qu'il n'existe pas de facteurs de risques associés (HTA par exemple). En cas d'échec de celles-ci, il sera possible d'avoir recours aux injections intravitréennes de corticoïdes. Enfin, les anti-VEGFs pourront être proposés en première intention, en cas d'œdème maculaire sévère réduisant la vision, et associé à une rétinopathie diabétique floride.

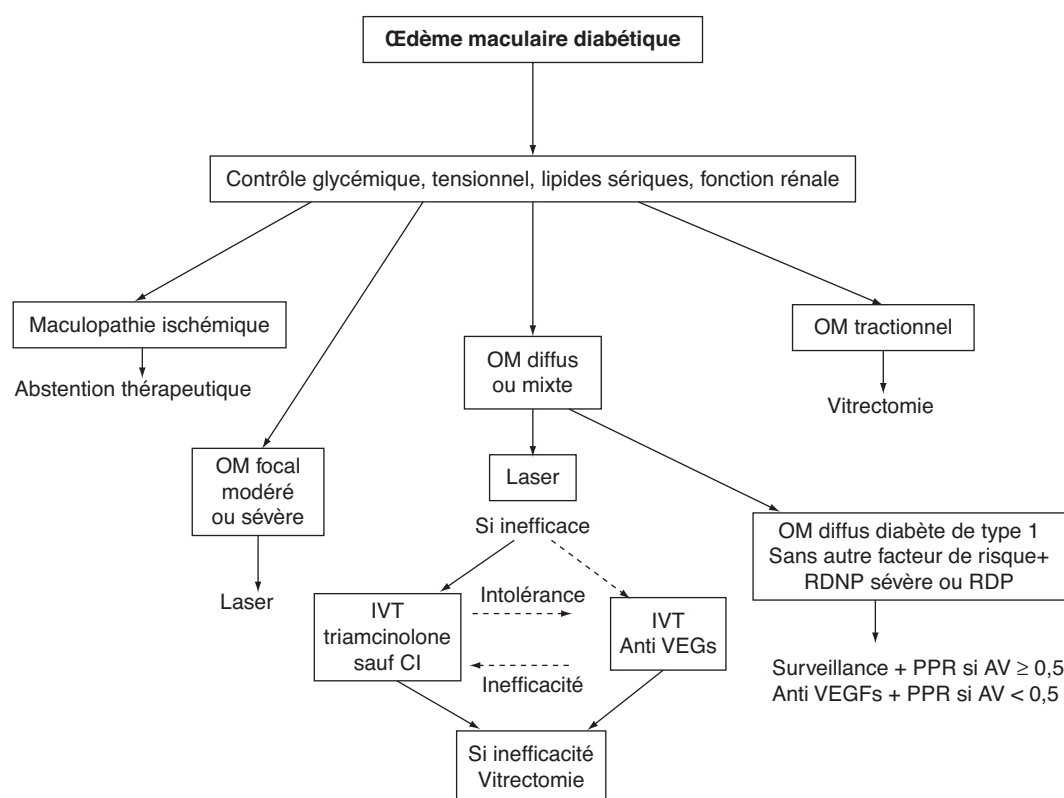


Fig. 7.25. Algorithme de décision thérapeutique pour l'œdème maculaire diabétique.

OM : œdème maculaire; IVT : injection intravitréenne; CI : contre-indications; RDNP : rétinopathie diabétique non proliférante; RDP : rétinopathie diabétique proliférante; AV : acuité visuelle; PPR : photocoagulation panrétinienne.

Tableau 7.6
Résultats des études randomisées évaluant la vitrectomie sur les yeux présentant un œdème maculaire diffus sans traction vitréomaculaire

Études	Nombre d'yeux N (%)	Type d'intervention	Amélioration AV ≥ 2 lignes N (%)	Réduction moyenne de l'épaisseur maculaire à l'OCT	Suivi moyen (mois)
Stolba 2005 [114]	56	VPP + LMI Versus contrôle	52 % 13 %	63 µm Nulle	6
Thomas 2005 [115]	40	VPP + LMI Versus laser	NS	73 µm 29 µm	12
Yanyali 2005 [116]	24	VPP + LMI Versus laser	50 % 25 %	219 µm 29 µm	6
Patel 2006 [113]	15	VPP Versus laser	NS	27 µm NS 107 µm	12
Kumar 2007 [112]	12	VPP + LMI Versus laser	6 (50 %) NS 3 (25 %)	300 µm 106 µm	6

NS : non significatif ; VPP : vitrectomie par la pars plana, LMI : pelage de la limitante interne

Références

Traitement médical

- [1] The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993; 329 : 977-986.
- [2] Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352 : 837-853.
- [3] Effect of intensive therapy on the microvascular complications of type 1 diabetes mellitus. *JAMA* 2002; 287 : 2563-2569.
- [4] White NH, Sun W, Cleary PA, et al. Prolonged effect of intensive therapy on the risk of retinopathy complications in patients with type 1 diabetes mellitus : 10 years after the Diabetes Control and Complications Trial. *Arch Ophthalmol* 2008; 126 : 1707-1715.
- [5] Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359 : 1577-1589.
- [6] Kohnen EM, Aldington SJ, Stratton IM, et al. United Kingdom Prospective Diabetes Study, 30 : diabetic retinopathy at diagnosis of non-insulin-dependent diabetes mellitus and associated risk factors. *Arch Ophthalmol* 1998; 116 : 297-303.
- [7] Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes : UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 1998; 317 : 703-713.
- [8] Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Neil HA, Matthews DR. Long-term follow-up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359 : 1565-1576.
- [9] Schrier RW, Estacio RO, Jeffers B. Appropriate Blood Pressure Control in NIDDM (ABCD) Trial. *Diabetologia* 1996; 39 : 1646-1654.
- [10] Stratton IM, Cull CA, Adler AI, Matthews DR, Neil HA, Holman RR. Additive effects of glycaemia and blood pressure exposure on risk of complications in type 2 diabetes : a prospective observational study (UKPDS 75). *Diabetologia* 2006; 49 : 1761-1769.
- [11] Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370 : 829-840.
- [12] Keech AC, Mitchell P, Summanen PA, et al. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study) : a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370 : 1687-1697.
- [13] Zhang J, McGwin G, Jr. Association of statin use with the risk of developing diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 2007; 125 : 1096-1099.
- [14] Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348 : 383-393.
- [15] Type 2 diabetes treatment : French recommendations for good practice AFSSAPS - HAS. 2006. *Diabetes Metab* 2006; 32 : 643-648.
- [16] A randomized trial of sorbinil, an aldose reductase inhibitor, in diabetic retinopathy. Sorbinil Retinopathy Trial Research Group. *Arch Ophthalmol* 1990; 108 : 1234-1244.
- [17] Effect of aspirin alone and aspirin plus dipyridamole in early diabetic retinopathy. A multicenter randomized controlled clinical trial. The DAMAD Study Group. *Diabetes* 1989; 38 : 491-498.
- [18] Ticlopidine treatment reduces the progression of nonproliferative diabetic retinopathy. The TIMAD Study Group. *Arch Ophthalmol* 1990; 108 : 1577-1583.
- [19] Effects of aspirin treatment on diabetic retinopathy. ETDRS report number 8. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology* 1991; 98 : 757-765.
- [20] The effect of ruboxistaurin on visual loss in patients with moderately severe to very severe nonproliferative diabetic retinopathy : initial results of the Protein Kinase C beta Inhibitor Diabetic Retinopathy Study (PKC-DRS) multicenter randomized clinical trial. *Diabetes* 2005; 54 : 2188-2197.
- [21] Effect of ruboxistaurin in patients with diabetic macular edema : thirty-month results of the randomized PKC-DMES clinical trial. *Arch Ophthalmol* 2007; 125 : 318-324.
- [22] Aiello LP, Davis MD, Girach A, et al. Effect of ruboxistaurin on visual loss in patients with diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 2006; 113 : 2221-2230.
- [23] Davis MD, Sheetz MJ, Aiello LP, et al. Effect of ruboxistaurin on the visual acuity decline associated with long-standing diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009; 50 : 1-4.
- [24] Chaturvedi N, Sjolie AK, Stephenson JM, et al. Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type 1 diabetes. The EUCLID Study Group. EURODIAB Controlled Trial of Lisinopril in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Lancet* 1998; 351 : 28-31.
- [25] Chaturvedi N, Porta M, Klein R, et al. Effect of candesartan on prevention (DIRECT-Prevent 1) and progression (DIRECT-Protect 1) of retinopathy in type 1 diabetes : randomised, placebo-controlled trials. *Lancet* 2008; 372 (9647) : 1394-402.
- [26] Sjolie AK, Klein R, Porta M, et al. Effect of candesartan on progression and regression of retinopathy in type 2 diabetes (DIRECT-Protect 2) : a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 372 : 1385-1393.
- [27] Mauer M, Zinman B, Gardiner R, et al. Renal and retinal effects of enalapril and losartan in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2009; 361 : 40-51.

Traitement de la rétinopathie diabétique proliférante

- [28] Photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy : a randomised controlled clinical trial using the xenon-arc. *Diabetologia* 1984; 26 : 109-115.
- [29] Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology* 1991; 98 : 766-785.
- [30] Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy : the second report of diabetic retinopathy study findings. *Ophthalmology* 1978; 85 : 82-106.
- [31] Four risk factors for severe visual loss in diabetic retinopathy. The third report from the Diabetic Retinopathy Study. The Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Arch Ophthalmol* 1979; 97 : 654-655.
- [32] Coscas G, Soubrane G, Chaine G. [Results of pan-retinal argon laser coagulation in 100 cases of diabetic retinopathy]. *Bull Soc Ophthalmol Fr* 1978; 78 : 597-599.

- [33] Sanghvi C, McLauchlan R, Delgado C, *et al.* Initial experience with the Pascal photocoagulator : a pilot study of 75 procedures. *Br J Ophthalmol* 2008; 92 : 1061-1064.
- [34] Muqit MM, Gray JC, Marcellino GR, *et al.* Fundus autofluorescence and Fourier-domain optical coherence tomography imaging of 10 and 20 millisecond Pascal retinal photocoagulation treatment. *Br J Ophthalmol* 2009; 93 : 518-525.
- [35] Fong DS, Girach A, Boney A. Visual side effects of successful scatter laser photocoagulation surgery for proliferative diabetic retinopathy : a literature review. *Retina* 2007; 27 : 816-824.
- [36] Ferris FL, 3rd, Podgor MJ, Davis MD. Macular edema in Diabetic Retinopathy Study patients. Diabetic Retinopathy Study Report Number 12. *Ophthalmology* 1987; 94 : 754-760.
- [37] Mathis A, Pagot V, Malecaze F. [Vitreous hemorrhage: attitudes in therapy, vitrectomy]. *Diabete Metab* 1993; 19 : 436-440.
- [38] Early vitrectomy for severe vitreous hemorrhage in diabetic retinopathy. Four-year results of a randomized trial : Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Report 5. *Arch Ophthalmol* 1990; 108 : 958-964.
- [39] O'Hanley GP, Canny CL. Diabetic dense premacular hemorrhage. A possible indication for prompt vitrectomy. *Ophthalmology* 1985; 92 : 507-511.
- [40] Charles S, Flinn CE. The natural history of diabetic extramacular traction retinal detachment. *Arch Ophthalmol* 1981; 99 : 66-68.
- [41] Early vitrectomy for severe proliferative diabetic retinopathy in eyes with useful vision. Results of a randomized trial—Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Report 3. The Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Research Group. *Ophthalmology* 1988; 95 : 1307-1320.
- [42] Lewis H, Abrams GW, Blumenkranz MS, Campo RV. Vitrectomy for diabetic macular traction and edema associated with posterior hyaloidal traction. *Ophthalmology* 1992; 99 : 753-759.
- [43] Van Effenterre G, Guyot-Argenton C, Guiberteau B, Hany I, Lacotte JL. [Macular edema caused by contraction of the posterior hyaloid in diabetic retinopathy. Surgical treatment of a series of 22 cases]. *J Fr Ophtalmol* 1993; 16 : 602-610.
- [44] Blankenship G. Proliferative retinopathy: principles and techniques of surgical treatment. In : Ryan SJ ed. *Retina*. St Louis : CV Mosby. 1998.
- [45] Smiddy WE. Vitrectomy for complications of diabetic retinopathy. *Int Ophthalmol Clin* 1998; 38 : 155-167.
- [46] Le Mer Y, Des Beauvais T, Raynaud JF, Ribeauadeau F. [Anterior fibrovascular proliferation. A rare complication of vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy]. *J Fr Ophtalmol* 1996; 19 : 369-373.
- [47] Lewis H, Abrams GW, Williams GA. Anterior hyaloidal fibrovascular proliferation after diabetic vitrectomy. *Am J Ophthalmol* 1987; 104 : 607-613.
- [48] Oshima Y, Sakaguchi H, Gomi F, Tano Y. Regression of iris neovascularization after intravitreal injection of bevacizumab in patients with proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 2006; 142 : 155-158.
- [49] Avery RL. Regression of retinal and iris neovascularization after intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment. *Retina* 2006; 26 : 352-354.
- [50] Avery RL, Pearlman J, Pieramici DJ, *et al.* Intravitreal bevacizumab (Avastin) in the treatment of proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 2006; 113 : 1695 e1691-1615.
- [51] Spaide RF, Fisher YL. Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of proliferative diabetic retinopathy complicated by vitreous hemorrhage. *Retina* 2006; 26 : 275-278.
- [52] Oshima Y, Shima C, Wakabayashi T, *et al.* Microincision vitrectomy surgery and intravitreal bevacizumab as a surgical adjunct to treat diabetic traction retinal detachment. *Ophthalmology* 2009; 116 : 927-938.
- [53] Ahmadi H, Shoeibi N, Entezari M, Monshizadeh R. Intravitreal bevacizumab for prevention of early postvitrectomy hemorrhage in diabetic patients: a randomized clinical trial. *Ophthalmology* 2009; 116 : 1943-1948.
- [54] Arevalo JF, Maia M, Flynn HW, Jr., *et al.* Tractional retinal detachment following intravitreal bevacizumab (Avastin) in patients with severe proliferative diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol* 2008; 92 : 213-216.
- [55] Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes : UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 1998; 317 : 703-713.
- [56] Bresnick GH. Diabetic macular edema. A review. *Ophthalmology* 1986; 93 : 989-997.
- [57] Photocoagulation for diabetic maculopathy. A randomized controlled clinical trial using the xenon arc. British Multicentre Study Group. *Diabetes* 1983; 32 : 1010-1016.
- [58] Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. *Arch Ophthalmol* 1985; 103 : 1796-1806.
- [59] Treatment techniques and clinical guidelines for photocoagulation of diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 2. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology* 1987; 94 : 761-774.
- [60] Blankenship GW. Diabetic macular edema and argon laser photocoagulation : a prospective randomized study. *Ophthalmology* 1979; 86 : 69-78.
- [61] Massin-Korobelnik P, Gaudric A, Coscas G. Spontaneous evolution and photocoagulation of diabetic cystoid macular edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1994; 232 : 279-289.
- [62] A randomized trial comparing intravitreal triamcinolone acetonide and focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2008; 115 : 1447-1449, 1449 e1441-1410.
- [63] Beck RW, Edwards AR, Aiello LP, *et al.* Three-year follow-up of a randomized trial comparing focal/grid photocoagulation and intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 2009; 127 : 245-251.
- [64] The course of response to focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema. *Retina* 2009; 29 : 1436-1443.
- [65] Bourhis A, Girmens JF, Boni S, *et al.* Imaging of macroaneurysms occurring during retinal vein occlusion and diabetic retinopathy by indocyanine green angiography and high resolution optical coherence tomography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2009.
- [66] Ulbig MW, McHugh DA, Hamilton AM. Diode laser photocoagulation for diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol* 1995; 79 : 318-321.
- [67] Fong DS, Strauber SF, Aiello LP, *et al.* Comparison of the modified Early Treatment Diabetic Retinopathy Study and mild macular grid laser photocoagulation strategies for diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 2007; 125 : 469-480.
- [68] Sivaprasad S, Sandhu R, Tandon A, Sayed-Ahmed K, McHugh DA. Subthreshold micropulse diode laser photocoagulation for clinically significant diabetic macular oedema : a three-year follow up. *Clin Experiment Ophthalmol* 2007; 35 : 640-644.
- [69] Ohkoshi K, Yamaguchi T. Subthreshold Micropulse Diode Laser Photocoagulation for Diabetic Macular Edema in Japanese Patients. *Am J Ophthalmol* 2009.
- [70] Wallow IH. Repair of the pigment epithelial barrier following photocoagulation. *Arch Ophthalmol* 1984; 102 : 126-135.
- [71] Marshall J, Clover, G., Rothery, S. Some new findings on retinal irradiation by krypton and argon lasers. *Doc Ophthalmol Proc Ser* 1984; 36 : 21-37.
- [72] Olk RJ. Modified grid argon (blue-green) laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema. *Ophthalmology* 1986; 93 : 938-950.
- [73] Olk RJ. Argon green (514 nm) versus krypton red (647 nm) modified grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema. *Ophthalmology* 1990; 97 : 1101-1112; discussion 1112-1103.
- [74] Strioph GG, Hart WM, Jr., Olk RJ. Modified grid laser photocoagulation for diabetic macular edema. The effect on the central visual field. *Ophthalmology* 1988; 95 : 1673-1679.
- [75] Lewis H, Schachat AP, Haimann MH, *et al.* Choroidal neovascularization after laser photocoagulation for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 1990; 97 : 503-510; discussion 510-501.
- [76] Varley MP, Frank E, Purnell EW. Subretinal neovascularization after focal argon laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 1988; 95 : 567-573.
- [77] Schatz H, Madeira D, McDonald HR, Johnson RN. Progressive enlargement of laser scars following grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 1991; 109 : 1549-1551.
- [78] Guyer DR, D'Amico DJ, Smith CW. Subretinal fibrosis after laser photocoagulation for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 1992; 113 : 652-656.
- [79] Antonetti DA, Wolpert EB, DeMaio L, Harhaj NS, Scaduto RC, Jr. Hydrocortisone decreases retinal endothelial cell water and solute flux coincident with increased content and decreased phosphorylation of occludin. *J Neurochem* 2002; 80 : 667-677.
- [80] Fischer S, Renz D, Schaper W, Karliczek GF. In vitro effects of dexamethasone on hypoxia-induced hyperpermeability and expression of vascular endothelial growth factor. *Eur J Pharmacol* 2001; 411 : 231-243.
- [81] Jonas JB, Kamppeiter BA, Harder B, Vossmerbaeumer U, Sauder G, Spandau UH. Intravitreal triamcinolone acetonide for diabetic macular edema : a prospective, randomized study. *J Ocul Pharmacol Ther* 2006; 22 : 200-207.
- [82] Spandau UH, Derse M, Schmitz-Valckenberg P, Papoulis C, Jonas JB. Dosage dependency of intravitreal triamcinolone acetonide as treatment for diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol* 2005; 89 : 999-1003.
- [83] Lam DS, Chan CK, Mohamed S, *et al.* A prospective randomised trial of different doses of intravitreal triamcinolone for diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol* 2007; 91 : 199-203.
- [84] Audren F, Lecleire-Collet A, Erginay A, *et al.* Intravitreal triamcinolone acetonide for diffuse diabetic macular edema: phase 2 trial comparing 4 mg vs 2 mg. *Am J Ophthalmol* 2006; 142 : 794-799.

Traitement de l'œdème maculaire

- [85] Yilmaz T, Weaver CD, Gallagher MJ, et al. Intravitreal triamcinolone acetate injection for treatment of refractory diabetic macular edema: a systematic review. *Ophthalmology* 2009; 116 : 902-911; quiz 912-903.
- [86] Massin P, Audren F, Haouchine B, et al. Intravitreal triamcinolone acetate for diabetic diffuse macular edema: preliminary results of a prospective controlled trial. *Ophthalmology* 2004; 111 : 218-224; discussion 224-215.
- [87] Audren F, Erginay A, Haouchine B, et al. Intravitreal triamcinolone acetate for diffuse diabetic macular oedema: 6-month results of a prospective controlled trial. *Acta Ophthalmol Scand* 2006; 84 : 624-630.
- [88] Gillies MC, Sutter FK, Simpson JM, Larsson J, Ali H, Zhu M. Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema: two-year results of a double-masked, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Ophthalmology* 2006; 113 : 1533-1538.
- [89] Dehghan MH, Ahmadi H, Ramezani A, Entezari M, Anisian A. A randomized, placebo-controlled clinical trial of intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema. *Int Ophthalmol* 2008; 28 : 7-17.
- [90] Gillies MC, Simpson JM, Gaston C, et al. Five-year results of a randomized trial with open-label extension of triamcinolone acetate for refractory diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2009; 116 : 2182-2187.
- [91] Bhavsar AR, Ip MS, Glassman AR. The risk of endophthalmitis following intravitreal triamcinolone injection in the DRCRnet and SCORE clinical trials. *Am J Ophthalmol* 2007; 144 : 454-456.
- [92] Lam DS, Chan CK, Mohamed S, et al. Intravitreal triamcinolone plus sequential grid laser versus triamcinolone or laser alone for treating diabetic macular edema : six-month outcomes. *Ophthalmology* 2007; 114 : 2162-2167.
- [93] Kang SW, Sa HS, Cho HY, Kim JI. Macular grid photocoagulation after intravitreal triamcinolone acetate for diffuse diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 2006; 124 : 653-658.
- [94] Avitabile T, Longo A, Reibaldi A. Intravitreal triamcinolone compared with macular laser grid photocoagulation for the treatment of cystoid macular edema. *Am J Ophthalmol* 2005; 140 : 695-702.
- [95] Bonini-Filho MA, Jorge R, Barbosa JC, Calucci D, Cardillo JA, Costa RA. Intravitreal injection versus sub-Tenon's infusion of triamcinolone acetate for refractory diabetic macular edema : a randomized clinical trial. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46 : 3845-3849.
- [96] Cardillo JA, Melo LA, Jr., Costa RA, et al. Comparison of intravitreal versus posterior sub-Tenon's capsule injection of triamcinolone acetate for diffuse diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2005; 112 : 1557-1563.
- [97] Cunningham ET, Jr., Adamis AP, Altaweel M, et al. A phase II randomized double-masked trial of pegaptanib, an anti-vascular endothelial growth factor aptamer, for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2005; 112 : 1747-1757.
- [98] Scott IU, Edwards AR, Beck RW, et al. A phase II randomized clinical trial of intravitreal bevacizumab for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2007; 114 : 1860-1867.
- [99] Arevalo JF, Fromow-Guerra J, Quiroz-Mercado H, et al. Primary intravitreal bevacizumab (Avastin) for diabetic macular edema: results from the Pan-American Collaborative Retina Study Group at 6-month follow-up. *Ophthalmology* 2007; 114 : 743-750.
- [100] Arevalo JF, Sanchez JG, Wu L, et al. Primary intravitreal bevacizumab for diffuse diabetic macular edema: the Pan-American Collaborative Retina Study Group at 24 months. *Ophthalmology* 2009; 116 : 1488-1497, 1497 e1481.
- [101] Lam DS, Lai TY, Lee VY, et al. Efficacy of 1.25 MG versus 2.5 MG intravitreal bevacizumab for diabetic macular edema: six-month results of a randomized controlled trial. *Retina* 2009; 29 : 292-299.
- [102] Soheilian M, Ramezani A, Obudi A, et al. Randomized trial of intravitreal bevacizumab alone or combined with triamcinolone versus macular photocoagulation in diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2009; 116 : 1142-1150.
- [103] Lewis H, Abrams GW, Blumenkranz MS, Campo RV. Vitrectomy for diabetic macular traction and edema associated with posterior hyaloidal traction. *Ophthalmology* 1992; 99 : 753-759.
- [104] Van Effenterre G, Guyot-Argenton C, Guiberteau B, Hany I, Lacotte JL. [Macular edema caused by contraction of the posterior hyaloid in diabetic retinopathy. Surgical treatment of a series of 22 cases]. *J Fr Ophthalmol* 1993; 16 : 602-610.
- [105] Pendergast SD, Hassan TS, Williams GA, et al. Vitrectomy for diffuse diabetic macular edema associated with a taut premacular posterior hyaloid. *Am J Ophthalmol* 2000; 130 : 178-186.
- [106] Gandorfer A, Messmer EM, Ulbig MW, Kampik A. Resolution of diabetic macular edema after surgical removal of the posterior hyaloid and the inner limiting membrane. *Retina* 2000; 20 : 126-133.
- [107] Harbour JW, Smiddy WE, Flynn HW, Jr., Rubsamen PE. Vitrectomy for diabetic macular edema associated with a thickened and taut posterior hyaloid membrane. *Am J Ophthalmol* 1996; 121 : 405-413.
- [108] Massin P, Haouchine B, Gaudric A. Macular traction detachment and diabetic edema associated with posterior hyaloidal traction. *Am J Ophthalmol* 2001; 132 : 599-600.
- [109] Ikeda T, Sato K, Katano T, Hayashi Y. Vitrectomy for cystoid macular oedema with attached posterior hyaloid membrane in patients with diabetes. *Br J Ophthalmol* 1999; 83 : 12-14.
- [110] Ikeda T, Sato K, Katano T, Hayashi Y. Improved visual acuity following pars plana vitrectomy for diabetic cystoid macular edema and detached posterior hyaloid. *Retina* 2000; 20 : 220-222.
- [111] Otani T, Kishi S. Tomographic assessment of vitreous surgery for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2000; 129 : 487-494.
- [112] Yamamoto T, Akabane N, Takeuchi S. Vitrectomy for diabetic macular edema: the role of posterior vitreous detachment and epimacular membrane. *Am J Ophthalmol* 2001; 132 : 369-377.
- [113] Kumar A, Sinha S, Azad R, Sharma YR, Vohra R. Comparative evaluation of vitrectomy and dye-enhanced ILM peel with grid laser in diffuse diabetic macular edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007; 245 : 360-368.
- [114] Patel JI, Hykin PG, Schadt M, et al. Diabetic macular oedema: pilot randomised trial of pars plana vitrectomy vs macular argon photocoagulation. *Eye (Lond)* 2006; 20 : 873-881.
- [115] Stolba U, Binder S, Gruber D, Krebs I, Aggermann T, Neumaier B. Vitrectomy for persistent diffuse diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2005; 140 : 295-301.
- [116] Thomas D, Bunce C, Moorman C, Laidlaw DA. A randomised controlled feasibility trial of vitrectomy versus laser for diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol* 2005; 89 : 81-86.
- [117] Yanyali A, Nohutcu AF, Horozoglu F, Celik E. Modified grid laser photocoagulation versus pars plana vitrectomy with internal limiting membrane removal in diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2005; 139 : 795-801.

Index

A

Adhésion leucocytaire, 10
ADVANCE, 113
Advanced glycosylation end products (AGE), 9
Aggravation rapide de la rétinopathie diabétique, 60, 63
Airlie House Classification, 52
Aldose réductase, 8
Angiographie, 61, 71
Angiographie de l'iris, 43
Angiographie en fluorescence, 82, 100
Anomalies microvasculaires intrarétiniennes (AMIR), 24, 27, 56, 61, 63, 69, 94, 96, 126
Anomalies veineuses, 25, 27, 56, 61, 94
Antiagrégants plaquettaires, 113
Anti-VEGF, 122
Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes (ABCD trial), 113
Argon monochromatique vert, 116
Aspirine, 113

B

Baisse visuelle, 66
Baisse visuelle modérée, 59, 63, 115, 118
Baisse visuelle sévère, 114
Barrière hématorétinienne, 17
Barrière hématorétinienne externe, 129
Bevacizumab, 122, 132
Boucles veineuses, 25, 26
Bradykinine, 11

C

Capillaires, 20
Cartographie maculaire, 86
Cataracte, 99
Cécité, 2, 59, 63, 66, 94
Cellules de Muller, 11
Cellules endothéliales, 10, 11, 34
Chirurgie de la cataracte, 82, 99, 129, 132
Classification de dépistage de la rétinopathie diabétique, 79
Classification de la maculopathie, 79
Classification de la rétinopathie diabétique, 52
Classification française de l'ALFEDIAM, 54-57
Classification internationale de l'American Academy, 54-57
Clichés en lumière bleue, 20, 22, 36
Contrôle de la pression artérielle, 112
Contrôle glycémique, 112
Couches plexiformes externes, 42
Couches plexiformes internes, 42

D

DCCT, 122
Déchirure rétinienne, 45
Détachement choroïdien, 118
Détachement de rétine, 43, 45, 66
Détachement de rétine exsudatif, 118
Détachement de rétine par traction, 32, 45, 94, 119, 120

Détachement du vitré, 31, 104
Détachement fovéolaire, 84
Détachement mixte par traction et rhégmatoïde, 45, 119, 120
Détachement partiel du vitré, 45
Détachement périfovéolaire de la hyaloïde postérieure, 35, 84
Détachement séreux rétinien, 35, 71
Diabète mitochondrial, 106
Diabetes Control and Complications Trial (DCCT), 3, 112
Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, 126
Diabetic Retinopathy Study (DRS), 52, 66, 102, 114
Diabétique de type 1, 94, 96
Diabétique de type 2, 96, 98
Diffusion, 35, 59, 71
Diffusion de fluorescéine, 24
Dilatation des capillaires, 22
Dysfonctionnement endothélial, 9
Dystrophie maculaire, 106

E

Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS), 52, 54, 71, 102, 113, 115, 124
Échographie, 119
Ectropion, 43
EDIC (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications), 112
Endophtalmie, 132
Épaississement maculaire débutant, 87
Épaississement rétinien, 83
Épithélium pigmentaire, 129
Équilibration glycémique rapide, 24, 81, 96
Équilibre de la fonction rénale, 129
Équilibre glycémique, 129
Équilibre tensionnel, 129
Érythropoïétine, 12
Étude RASS (Renin Angiotensin System Study), 114
Étude STENO, 113
Études DIRECT, 114
EURODIAB Controlled Trial of Lisinopril in insulin-dependent Diabetes Mellitus (EUCLID), 114
Eurodiab Study, 2
Exsudation sous-maculaire, 40
Exsudats lipidiques, 17, 40, 59, 69, 84, 127
Exsudats circinés, 17, 35, 40
Extension progressive des cicatrices, 130

F

Facteur de croissance, 10, 12, 34
Facteurs de haut risque, 52, 114
Fibres de Henle, 40, 69
Fibres optiques, 22
Fibroblast growth factors (FGF), 12, 34
Fibrose, 32
Fibrose pré-rétinienne, 31, 66
Fibrose sous-maculaire, 130
Fibroses pré-maculaires, 120

FIELD (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes), 113
Flux sanguin rétinien, 10, 98

G

Glaucome néovasculaire, 42, 66, 94, 99, 121
Glycation, 9
Grossesse, 22, 24, 34, 81, 92

H

Hématome en « nid de pigeon », 44
Hémorragie intrarétinienne en « taches », 61
Hémorragie intravitréenne, 43, 44, 46, 116, 119
Hémorragie pré- ou intravitréenne, 66
Hémorragie prérétinienne, 31, 44
Hémorragie punctiforme, 19, 59
Hémorragie rétinienne, 19, 56, 63, 96, 98
Hémorragie rétrohyaloïdienne prémaculaire, 119
Hémorragies rétinienne en « taches », 19, 27
Hémorragies rétinienne en « flammèches », 19, 61, 98
Hémorragie rétrohyaloïdienne prémaculaire, 119
Hyaloïde épaissie, 85
Hyaloïde postérieure, 31, 84
Hypertension artérielle, 5, 19, 22, 72, 98, 112
Hypertonie oculaire, 132
Hyphéma, 43

I

IGF1, 98
Impacts fovéolaires, 130
Implant, 101
Incidence de la cécité, 2
Incidence de la rétinopathie diabétique, 2, 3
Incidence de l'œdème maculaire, 5
Inflammation, 9
Inhibiteurs de l'isoforme β de la protéine kinase C, 113
Inhibiteurs du système rénine angiotensine (SRA), 114
Inhibition de l'aldose réductase, 8, 113
Injections intravitréennes d'acétonide de triamcinolone, 130
Injection sous-ténonienne d'acétonide de triamcinolone, 132
Insulin-like growth factor I (IGF I), 12, 34
Ischémie rétinienne, 19, 24, 27, 34, 42, 48, 56, 61, 63, 98

L

Laser, 116, 122
Laser argon bleu-vert, 116
Laser argon monochromatique, 116
Laser au krypton, 116, 127
Laser diode, 116
Laser PASCAL (Pattern Scan Laser), 116
Leucostase, 10
Lipoprotéines, 41
Logette cystoïde, 71

M

Maculopathie ischémique, 21, 37, 54, 72
Malvoyance, 2
Maternally inherited diabetes and deafness (MIDD), 106
Membrane épimaculaire, 105
Microanévrisme, 10, 11, 16, 59, 61, 63, 69
Micro-occlusions capillaires, 11

N

Néovaisseaux, 30
Néovaisseaux intrarétiniens, 25
Néovaisseaux iriens, 42
Néovaisseaux prépapillaires, 30, 66
Néovaisseaux prérétiniens, 24, 30, 66
Néovascularisation choroïdienne, 130
Nodule cotonneux, 22, 27, 59, 61, 96, 98

O

Occlusion des capillaires, 10, 16, 20, 59
OCT, 71
OCT de première génération (Time-Domain ou TD-OCT), 83
Œdème maculaire, 35, 63, 98, 100, 101, 104, 115, 118, 122
Œdème maculaire cliniquement significatif, 55
Œdème maculaire diabétique minime, 57
Œdème maculaire diabétique modéré, 57
Œdème maculaire diabétique sévère, 57
Œdème maculaire diffus, 35, 37, 54, 71, 98, 126, 127
Œdème maculaire tractionnel, 37, 54, 126
Œdème maculaire focal, 17, 35, 37, 40, 54, 69, 70, 126, 129
Œdème maculaire mixte, 37
Œdème maculaire non cystoïde, 71
Œdème maculaire tractionnel, 37, 54, 104, 120, 126, 134

P

Papillopathie diabétique, 34, 107
Pattern dystrophy, 106
Pegaptanib, 132
Pelage de la limitante interne, 138
Péricyte, 10
Persistance de néovaisseaux, 118
Phacoémulsification, 101
Photocoagulation au laser, 72
Photocoagulation en grid (ou quinquonce), 124, 126, 127
Photocoagulation focale, 124, 126
Photocoagulation panrétinienne, 32, 52, 68, 94, 96, 98, 101, 104, 114, 129
Photocoagulation « subthreshold » ou « invisible » au laser diode, 129
Photographie du fond d'œil, 77, 82
PKC-Diabetic Macular Edema (PKC-DME), 113
PKC-Diabetic Retinopathy Study (PKC-DRS), 113
Platelet derived growth factor (PDGF), 12
Polyols, 8
Pompe à insuline, 96
Prévalence de la cécité, 2
Prévalence de la rétinopathie diabétique, 2
Prévalence de la rétinopathie diabétique proliférante, 3
Prévalence de l'œdème maculaire, 5
Produits avancés de la glycation (AGE), 9
Prolifération fibreuse, 118
Prolifération fibrovasculaire, 45
Prolifération fibrovasculaire antérieure, 96, 121
Proliférations fibrovasculaires évolutives, 120
Protéine kinase C (PKC), 9
Puberté et adolescence, 34, 81

R

Ranibizumab, 132, 134
Ranibizumab for Edema of the macula in diabetes (READ-2), 134
Rapamycin, 134
Recommandations pour le dépistage de la rétinopathie diabétique par photographies du fond d'œil, 77
Réduction du champ visuel périphérique, 118
Rééquilibration glycémique rapide, 22
Reproductibilité de la mesure de l'épaisseur maculaire, 87
RESOLVE, 134
RESTORE, 134
Rétinopathie diabétique floride, 32, 94, 121, 122
Rétinopathie diabétique non proliférante, 52
Rétinopathie diabétique non proliférante minime, 57, 59, 101
Rétinopathie diabétique non proliférante modérée, 59, 60, 101
Rétinopathie diabétique non proliférante sévère ou préproliférante, 19, 24, 28, 52, 63, 68, 93, 94, 101, 115
Rétinopathie diabétique préproliférante, 19, 22, 24, 28, 52, 63, 72, 93

Rétinopathie diabétique proliférante associée
à des facteurs de « haut risque de cécité », 52, 68, 114
Rétinopathie diabétique proliférante compliquée, 66
Rétinopathie diabétique proliférante minime, 66, 115
Rétinopathie diabétique proliférante modérée, 66
Rétinopathie diabétique proliférante sévère, 66
Rétinopathie floride, 24
Rétinopathie hypertensive, 98
Retinopathy Clinical Research, 126
Rétrohyaloïdienne, 44
Rubéose irienne, 31, 42, 66, 121
Ruboxistaurine, 113
Rupture de la barrière hématorétinienne, 11

S

Scotomes paracentraux, 130
Spectral Domain, 83
Stress oxydatif, 9
Surveillance de la rétinopathie diabétique, 81
Système de jonction, 34
Système rénine-angiotensine (SRA), 9

T

Table-top, 46
Télangiectasies, 25
Ticlopidine, 113
Tomographie en cohérence optique, 82
Traction rétinovitréenne, 84, 104
Traction vitréo maculaire, 104

Traitement de l'œdème maculaire, 122
Traitement par injections intravitréennes
d'anti-VEGF, 132

U

United Kingdom Prospective Diabetes Study
(UKPDS), 72, 98, 112, 122

V

Valeurs normales de l'épaisseur maculaire, 86
Vascular endothelial growth factor (VEGF), 10, 34
VEGF-trap, 132, 134
Veines en « chapelet » 25
Veines moniliformes, 25, 63
Verres de contact, 116
Vitrectomie, 44, 96, 105, 119, 120, 134

W

Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic
Retinopathy (WESDR), 2, 52

Y

YAG doublé, 116

Z

Zone avasculaire centrale, 20, 72
Zone de duplication veineuse, 25